

Revista da Faculdade de **Medicina** *de Teresópolis*

VOLUME 6 | NÚMERO 1
ISSN 2358-9485 | 2022



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: supsistemas@unifeso.edu.br

EDITORIAL

MANTENDO UMA REVISTA CIENTÍFICA

Em tempos de pandemia e dificuldades mundiais com guerra, inflação, desabastecimento, polarização, escassez de alimentos e energia. Tudo se torna difícil, mais ainda produzir ciência com todos esses ingredientes. As pessoas andam na busca de resolver ou minimizar suas dificuldades, sendo o considerado supérfluo automaticamente cortado, educação, cultura e pesquisa, bens essenciais entram na lista de cortes e passam a sofrer queda ou ausência de investimentos. E essas áreas ficam na dependência de pessoas de boa vontade que buscam mesmo em momentos de abandono, não deixar essas atitudes morrerem.

Aqueles que negam esses setores em detrimento de algumas coisas consideradas emergenciais, mais adiante pagarão o preço da desídia neste momento. Ai faltam pessoas preparadas e cultas, para enfrentamento das fragilidades. Falta ciência e em consequência, tratamentos e cuidados para as doenças emergentes e novas. Aumentando a pobreza financeira e intelectual.

Porém, paralelamente a isso, apesar do desestímulo geral para o crescimento do ser humano como gente, existem pessoas que se esforçam para manter essa chama acesa.

Nos colocamos nesse grupo, buscando manter presente as motivações para o desenvolvimento dessas áreas: educação, cultura e ciência. Nossa Revista está lançando seu segundo número neste ano, cumprindo assim sua missão. Buscando sempre estimular a produção de artigos que possam ajudar a difundir a ciência e manter o nível de conhecimento e o instinto dentro desses protagonistas de buscar novos achados que melhorem o bem estar da humanidade, aperfeiçoando seu saber. Paralelamente a isso, também trabalhamos pelo desenvolver da cultura e da educação, pilares de uma humanidade mais justa e solidária.

Manoel A G Pombo
Editor Científico

ROMIPLOSTIM NO TRATAMENTO DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA

ROMIPLOSTIM FOR THE TREATMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Carlos Eduardo R. de A. Périssé¹; Márcio N. M. de Q. Guimarães²

¹ Discente do Curso de Graduação em Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

² Orientador. Médico Intensivista, Doutor em Saúde Coletiva, Mestre em Clínica Médica, Mestre em Medicina, Docente do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO.

RESUMO

Introdução: A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) é uma doença hemorrágica adquirida, secundária à destruição precoce de trombócitos mediada por autoanticorpos e à inibição da liberação megacariocítica das plaquetas. O romiplostim é uma proteína recombinante estimuladora da trombopoese. Um fármaco que causa um aumento seguro e rápido na contagem de plaquetas possibilita o oferecimento de tratamento a pacientes refratários ao tratamento convencional ou recidivantes. Além disso, ao eliminar a transfusão de plaquetas (TP), confere muitos benefícios aos pacientes, como redução das complicações relacionadas à TP e atendimento às necessidades de pacientes que rejeitam essas transfusões, como as Testemunhas de Jeová. **Objetivo:** Analisar a efetividade da utilização do romiplostim como tratamento para a PTI. **Métodos:** Esta revisão da literatura foi realizada mediante a utilização dos seguintes descritores do tesouro *Medical Subject Heading* (MeSH): “romiplostim”, “purpura” e “adult”, pesquisados na plataforma *PubMed*® (base de dados *MEDLINE*®). Seguindo os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 6 artigos. Destes, 3 eram ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) e 3 eram revisões sistemáticas com metanálise (RSMs). **Resultados:** Os dois ECRs, e as três RSMs, que avaliaram a eficácia – manifesta principalmente pelas respostas plaquetárias – e a segurança do romiplostim no tratamento da PTI, demonstraram segurança e eficácia estatisticamente significativas. O ECR que avaliou mudanças na qualidade de vida (QV) relacionada à saúde no tratamento da PTI, demonstrou melhora da QV associada ao tratamento com o romiplostim. **Conclusão:** O romiplostim é efetivo e seguro no tratamento da PTI, proporcionando mais QV aos pacientes que fazem uso deste medicamento.

Descritores: Romiplostim; Púrpura Trombocitopênica Idiopática; Tratamento; Testemunhas de Jeová

ABSTRACT

Background: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an acquired hemorrhagic disease, secondary to an early destruction of thrombocytes mediated by autoantibodies and to an inhibition of megakaryocytic release of platelets. Romiplostim is a recombinant thrombopoiesis-stimulating protein. A drug that causes a safe and rapid increase in platelet count makes it possible to offer treatment to patients who are refractory to standard of care or who relapse. In addition, by eliminating platelet transfusions (PT), it provides many benefits to patients, such as reducing complications related to PT and meeting the needs of patients who refuse platelet transfusions, such as Jehovah’s Witnesses. **Aim:** To analyze the effectiveness of using romiplostim for the treatment of ITP. **Methods:** This literature review was carried out using the following descriptors from the *Medical Subject Heading* (MeSH) thesaurus: “romiplostim”, “purpura” and “adult”, searched in the *PubMed*® platform (*MEDLINE*® database). Following the inclusion and exclusion criteria, 6 articles were selected. Of these, 3 were randomized controlled clinical trials (RCTs) and 3 were systematic reviews with meta-analysis (SRMs). **Results:** All the two RCTs and the 3 SRMs which evaluated efficacy – manifested mainly by platelet responses – and safety of romiplostim in the treatment of ITP, demonstrated statistically significant safety and efficacy. The RCT that assessed changes in health-related quality of life in the treatment of ITP, showed an increase in the quality of life associated with treatment with romiplostim. **Conclusion:** Romiplostim is effective and safe for the treatment of ITP, providing more quality of life to patients who use this medication.

Keywords: Romiplostim; Idiopathic Thrombocytopenic Purpura; Treatment; Jehovah’s Witnesses

INTRODUÇÃO

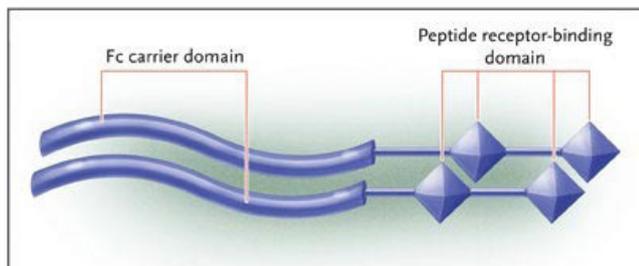
A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), também designada púrpura trombocitopênica imunológica, é uma doença hemorrágica adquirida, secundária à destruição precoce de trombócitos mediada por autoanticorpos¹ e, possivelmente, à inibição da liberação megacariocítica das plaquetas.² Tem incidência anual estimada de 100 casos por 1.000.000 de pessoas,¹ e, apesar de poder ocorrer em pacientes de ambos os sexos e de qualquer idade, a variante crônica é mais comum em mulheres adultas com menos de 40 anos, com a proporção de mulheres para homens correspondendo a 3:1. Na maioria dos adultos, a PTI é uma doença crônica e recidivante; inversamente, os pacientes pediátricos comumente apresentam PTI aguda, apenas raras vezes apresentam a variante crônica.^{3,4} A PTI é caracterizada pela produção de autoanticorpos dirigidos contra proteínas da membrana plaquetária, especialmente os complexos proteicos glicoproteína(GP)IIb/IIIa, GPIb/IX e GPIa/IIa.⁵ As plaquetas recobertas por autoanticorpos dirigidos contra suas proteínas de membrana sofrem uma destruição aumentada pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial, principalmente no baço, ao reconhecerem a fração constante da imunoglobulina ligada à plaqueta. Ocorre também um comprometimento da trombopoese, pois é frequente na PTI o achado, na medula óssea, de megacariócitos sem plaquetas ao seu redor. Esta menor produção plaquetária está presente em até 40% dos indivíduos com PTI, e resulta de destruição plaquetária intramedular ou liberação insuficiente de trombopoetina (TPO) em resposta à baixa contagem de plaquetas.¹ A TPO é um potente fator estimulador de colônias de megacariócitos que aumenta a quantidade e o tamanho dos megacariócitos.³ Possivelmente, os níveis de TPO refletem principalmente a massa de megacariócitos (que geralmente está normal na PTI), e não a massa de trombócitos, de modo que os níveis de TPO não estão destacadamente aumentados em situações de destruição de plaquetas, como na PTI.²

Os pacientes com PTI tipicamente têm excessivo sangramento mucocutâneo.³ Manifestam lesões hemorrágicas petequiais, principalmente em membros inferiores. É comum haver equimoses, epistaxe e gengivorragia. Em menor proporção, há hematúria e hemorragia de trato gastrointestinal.^{1,2} Não há esplenomegalia. Laboratorialmente, a única anormalidade encontrada no hemograma é a intensa trombocitopenia, e o esfregaço de sangue periférico é notório apenas pela quantidade reduzida de plaquetas, algumas das quais podem ser maiores que o normal. No mielograma, os megacariócitos estão presentes em número normal ou aumentado.³ Na maioria dos casos, o mielograma não é necessário, mas é fundamental em pacientes com suspeita de outras doenças, especialmente os idosos. A determinação direta ou indireta da presença de autoanticorpos contra pro-

teínas da membrana plaquetária ocorre em cerca de 70-80% dos casos, e geralmente são dirigidos contra GPIIb/IIIa e GPIb/IX.⁵ O diagnóstico de PTI baseia-se em contagem plaquetária menor que 100.000/ μ L, na exclusão das demais causas de trombocitopenia por consumo periférico das plaquetas (tais como hiperesplenismo, hepatopatia ou coagulação intravascular disseminada), na confirmação de exame físico normal sem esplenomegalia, e na presença de medula óssea normal.^{1,5} Em geral, o tratamento inicial é feito com corticosteroides, mas pode ser feito também com imunoglobulina intravenosa (IgIV) ou imunoglobulina anti-D (esta última somente pode ser dada a indivíduos Rh-positivos). Os pacientes refratários à primeira linha de tratamento costumam ser submetidos a esplenectomia, se não houver contraindicação; contudo, cerca de 10-15% dos pacientes submetidos a esplenectomia não apresentam qualquer benefício deste procedimento. A transfusão de plaquetas é contraindicada. No entanto, em alguns lugares, costuma-se fazer transfusão de plaquetas quando a contagem é menor que 5.000/ μ L e há sangramento crítico, apesar de ser sabido que a resposta é precária, além dos riscos de transmissão de doenças relacionadas à transfusão.^{1,3,5,6}

O romiplostim (Figura 1), anteriormente chamado de AMG 531, é uma proteína recombinante estimuladora da trombopoese, referida como um peptícorpo (cadeia pesada de anticorpo contendo um peptídeo terapêutico; do inglês, *peptibody*) que é composto de 2 domínios Fc de IgG ligados a 4 cópias de um peptídeo mimético de TPO. Mais especificamente, o romiplostim consiste em regiões constantes da cadeia pesada e da cadeia leve κ de IgG1 humana ligadas por ponte de dissulfeto (um fragmento Fc), tendo duas sequências peptídicas idênticas (de 14 aminoácidos) ligadas covalentemente ao resíduo 228 de cada cadeia pesada (região C-terminal) com o uso de uma poliglicina. O componente Fc prolonga a meia-vida da molécula na circulação. O romiplostim liga-se ao receptor de TPO humano e estimula a produção plaquetária mediante um mecanismo similar ao da TPO endógena, porém sem ter uma sequência de aminoácidos homóloga à TPO. Por não ter uma sequência de aminoácidos homóloga à TPO, tendo pouca similaridade estrutural com a TPO nativa, o romiplostim não desencadeia anticorpos anti-TPO autoimunes neutralizantes ou de reação cruzada. Como agonista do receptor de trombopoetina, o romiplostim estimula a produção de plaquetas pelos megacariócitos da medula óssea.^{3,7,8,9,10}

Figura 1: Estrutura Molecular do Romiplostim (AMG 531). À esquerda do diagrama, está a porção carreadora (Fc de IgG) da molécula. À direita, é mostrado o peptídeo que se liga ao receptor de trombopoetina. Há quatro sítios de ligação na porção peptídica.



Fonte: Bussel JB *et al.*⁹

Uma parcela significativa dos pacientes refratários à terapia de primeira linha com corticosteroides ou imunoglobulinas mantém a trombocitopenia mesmo após serem esplenectomizados (cerca de 10% a 15%). Alguns indivíduos não desejam passar por uma esplenectomia. Há ainda os pacientes que têm contraindicação à esplenectomia. Assim, um fármaco que possibilite um aumento seguro e rápido na contagem de plaquetas é de grande valor, pois possibilita o oferecimento de tratamento e, conseqüentemente, qualidade de vida a pacientes refratários ou recidivantes. Além disso, um medicamento que elimina a transfusão de plaquetas confere muitos benefícios aos pacientes, como (1) redução das complicações infecciosas e imunológicas relacionadas à transfusão de plaquetas, visto que as transfusões de plaquetas carregam os maiores riscos de infecção, sepse e morte dentre todos os produtos sanguíneos (devendo-se primariamente à contaminação bacteriana)⁶ e (2) atendimento às necessidades de pacientes que rejeitam as transfusões de plaquetas, como as Testemunhas de Jeová.¹¹ Assim, este trabalho mostra-se importante na análise da utilização do romiplostim na púrpura trombocitopênica idiopática, e na difusão da informação sobre a sua aplicabilidade.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar a efetividade da utilização do romiplostim como tratamento para a púrpura trombocitopênica idiopática.

Objetivos específicos

- Avaliar o conceito, a definição, a epidemiologia,

as manifestações clínicas, o diagnóstico e o tratamento preconizado para a púrpura trombocitopênica idiopática.

- Identificar o mecanismo de ação do romiplostim e suas aplicações clínicas.
- Examinar a proficuidade do romiplostim no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática.

MÉTODOS

Esta revisão sistemática da literatura foi realizada mediante o uso de descritores do tesauro *Medical Subject Heading* (MeSH) na plataforma *PubMed*® (base de dados *MEDLINE*®). Os descritores utilizados foram: “romiplostim”, “púrpura” e “adult”.

Os critérios de inclusão foram: apenas textos gratuitos completos (*free full text*), que fossem metanálises, ensaios clínicos controlados randomizados, ou revisões sistemáticas.

Os critérios de exclusão foram: artigos que não disponibilizassem o texto completo gratuito, que não fossem metanálises, não fossem ensaios clínicos controlados randomizados ou não fossem revisões sistemáticas, e que não contribuíssem para os objetivos do estudo. Não houve critério de exclusão por idioma. Não houve critério de exclusão por data de publicação.

Foram encontrados 201 artigos, sendo 8 revisões sistemáticas, 19 ensaios clínicos controlados randomizados, 6 metanálises, e 58 textos completos gratuitos. Seguindo os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 6 artigos. Destes, 3 eram ensaios clínicos controlados randomizados e 3 eram revisões sistemáticas com metanálise.

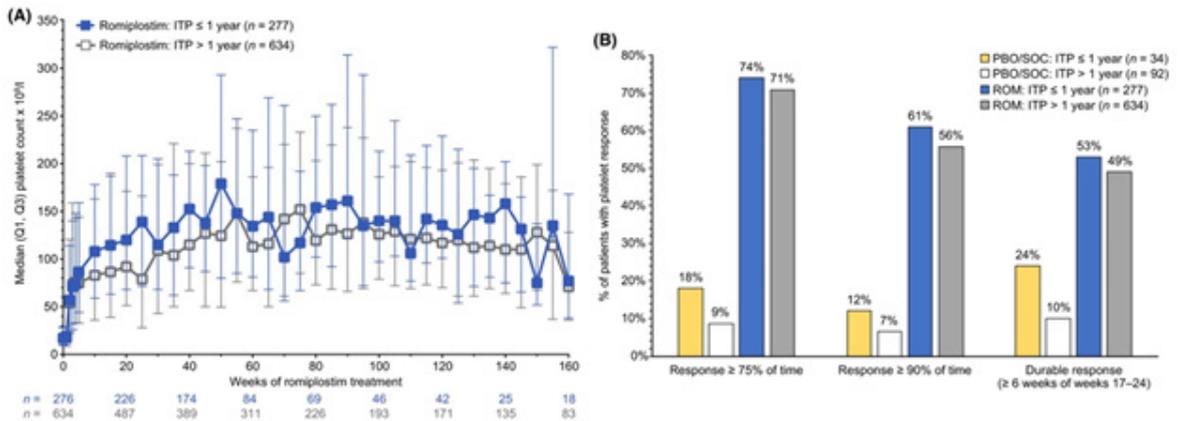
RESULTADOS E DISCUSSÃO

No estudo “*Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies*”, publicado em 2019 no *British Journal of Haematology*,¹² foi feita uma análise de dados agrupados de 9 estudos, e incluiu pacientes com PTI por ≤ 1 ano ($n=311$) ou por mais de 1 ano ($n=726$), que não tiveram sucesso nos tratamentos de primeira linha e receberam romiplostim, placebo ou tratamento convencional. Na análise de subgrupo por duração da PTI, a incidência de pacientes com respostas plaquetárias em 75% ou mais das medições foi maior no grupo romiplostim (PTI ≤ 1 ano: 74%; PTI > 1 ano: 71%) do que no grupo placebo/tratamento con-

vencional (PTI \leq 1 ano: 18%; PTI $>$ 1 ano: 9%). Dos pacientes acompanhados por \geq 9 meses, 16% com PTI \leq 1 ano e 6% com PTI $>$ 1 ano descontinuaram o romiplostim e mantiveram contagens plaquetárias \geq 50.000/ μ L por \geq 6 meses sem tratamento de PTI (remissão sem tratamento). Independente da duração da PTI, as taxas de eventos adversos graves e sangramento foram menores com romiplostim do que com placebo/tratamento convencional, e eventos trombóticos ocorreram em taxas similares. Nesta análise, o romiplostim e o placebo/tratamento convencional ti-

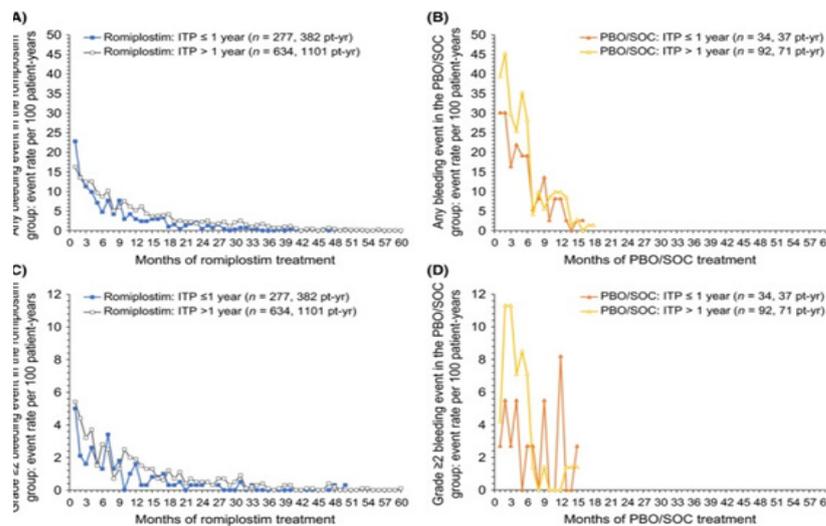
veram perfis de segurança similares, e o romiplostim elevou as contagens de plaquetas em pacientes tanto com PTI \leq 1 ano quanto com PTI $>$ 1 ano, com mais remissão sem tratamento naqueles com PTI \leq 1 ano. Conforme as Figuras 2 e 3, e as Tabelas 1 e 2, o romiplostim se mostrou muito seguro e com excelente efetividade, tanto quando administrado em pacientes recém-diagnosticados, quanto quando administrado em doentes diagnosticados com PTI por tempo superior a 1 ano.

Figura 2: Contagem de plaquetas ao longo do tempo (A) e resposta plaquetária (B) por duração da PTI. (A) A mediana (Q1, Q3) das contagens de plaquetas é mostrada para os pacientes tratados com romiplostim pela duração da PTI na linha de base do estudo. (B) Proporção dos pacientes atendendo a várias medidas de resposta plaquetária por duração da PTI na linha de base do estudo. A resposta plaquetária foi definida como contagens de plaquetas \geq 50.000/ μ L, excluindo as contagens obtidas nas 8 semanas após o uso de medicação de resgate. A resposta plaquetária durável é definida como ter uma resposta plaquetária por \geq 6 semanas das semanas 17–24, de modo a permitir tempo para a titulação da dose e os efeitos na trombopoese.



PBO, placebo; ROM, romiplostim; Q1, quartil 1; Q3, quartil 3; SOC, tratamento convencional (*standard of care*). Fonte: Kuter DJ *et al.*¹² (Adaptada)

Figura 3: Sangramento ao longo do tempo pela duração da PTI. Sangramento ajustado por duração (por 100 anos-paciente) ao longo do tempo em pacientes tratados com romiplostim (A, C) e placebo/tratamento convencional (B,D) pela duração da PTI no início do estudo para sangramento tanto de todos os graus (A, B) quanto de graus \geq 2 (C, D).



PBO, placebo; pt-yr, anos-paciente; SOC, tratamento convencional. Fonte: Kuter DJ *et al.*¹²

Tabela 1: Resumo da eficácia pela duração da PTI.

	ITP ≤1 year		ITP >1 year	
	PBO/SOC (n = 34)	Romiplostim (n = 277)	PBO/SOC (n = 92)	Romiplostim (n = 634)
Any platelet response	62%	86%	33%	87%
Responding ≥75% of the time	18%	74%	9%	71%
Responding ≥90% of the time	12%	61%	7%	56%
Durable platelet response (≥6 weeks of weeks 17–24)	24%	53%	10%	49%
Treatment-free remission (95% CI)*	NA	16% (11–21%)	NA	6% (4–8%)
Rescue medication use	NA	44%	NA	50%
Bleeding (95% CI)	62% (44–78%)	52% (46–58%)	59% (48–69%)	60% (56–63%)

 Fonte: Kuter DJ *et al.*¹²
Tabela 2: Resumo da segurança pela duração da PTI. Todos os dados expressos como EA por 100 anos-paciente (IC95%).

	ITP ≤1 year		ITP >1 year	
	PBO/SOC (n = 34) 37 pt-yr	Romiplostim (n = 277) 382 pt-yr	PBO/SOC (n = 92) 71 pt-yr	Romiplostim (n = 634) 1101 pt-yr
Grade ≥3	101 (71–140)	76 (67–85)	134 (109–164)	84 (79–90)
Grade ≥4	16 (6–36)	11 (8–15)	24 (14–38)	15 (13–17)
Serious AEs	90 (62–127)	51 (44–59)	99 (77–125)	56 (52–61)
Treatment-related serious AEs	33 (17–57)	4 (2–7)	8 (3–18)	7 (6–9)
AEs leading to D/C study drug	14 (4–32)	7 (5–11)	3 (0–3–10)	6 (5–8)
Fatal AEs	5 (1–20)	3 (2–6)	8 (3–18)	2 (1–3)
Treatment-related fatal AEs	0	0	0	0.5 (0–1–1)
Thrombotic/thromboembolic events	8 (2–24)	4 (3–7)	3 (0–3–10)	6 (5–8)
Bleeding	192 (150–242)	130 (118–142)	266 (229–306)	182 (174–190)

Em negrito = IC95% não-sobreposto para PBO/SOC e romiplostim. Um AE grave foi fatal, ameaçador da vida, precisou de (ou prolongou) hospitalização, resultou em incapacidade significativa, ou foi alguma outra complicação significativa. AE, evento adverso; IC, intervalo de confiança; D/C, descontinuação de; PBO, placebo; pt-yr; ano(s)-paciente; SOC, tratamento convencional. Fonte: Kuter DJ *et al.*¹²

O estudo “*Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis*” é uma revisão sistemática com metanálise, publicada no periódico *PLoS One* em 2018,¹³ que incluiu ensaios clínicos randomizados que comparassem os agonistas do receptor de trombopoetina (AR-TPOs) eltrombopag e romiplostim, no tratamento da PTI. Os desfechos primários foram as taxas de resposta plaquetária global. Os desfechos secundários incluíram a segurança, a resposta durável, sangramento geral ou clinicamente significativo, e a proporção de pacientes recebendo medicamento de resgate. Foram incluídos 9 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo (n=786), todos multicêntricos, duplos-cegos, de diferentes países nas Américas do Sul e do Norte, na Ásia, Europa, África e Oceania. No que se refere ao romiplostim, a proporção de pacientes que apresentaram resposta plaquetária global foi significativamente maior no grupo romiplostim em relação ao grupo placebo (razão de chances [RC] = 8,81, intervalo de

confiança de 95% [IC95%]: 4,01–19,35). A proporção de pacientes com resposta plaquetária durável foi significativamente maior no grupo romiplostim do que no placebo (RC = 14,16, IC95%: 2,91–69,01). O romiplostim reduziu significativamente a incidência de tratamento de resgate, em relação ao placebo (RC = 0,38, IC95%: 0,24–0,60). Quanto aos eventos adversos, não houve diferença significativa entre o grupo romiplostim e o grupo placebo (RC = 1,05, IC95%: 0,97–1,14), e os eventos adversos comuns nos dois grupos foram cefaleia, fadiga, trombose, artralgia, náusea, nasofaringite, diarreia, edema periférico, epistaxe, dor em membros, tontura, hematoma, dor epigástrica, infecção no trato respiratório superior, tosse, mialgia, ansiedade, e dor nas costas. Em todos os estudos foram relatados eventos adversos graves, porém as incidências não foram significativamente diferentes (Romiplostim vs Placebo: RC = 0,77, IC95%: 0,46–1,29). Não houve diferença significativa entre romiplostim e placebo quanto à incidência de sangramento clinicamente importante (RC = 0,43, IC95%: 0,14–1,33), bem como quanto à

incidência de todos os eventos de sangramento (RC = 0,68, IC95%: 0,31–1,48). Conforme mostrado na Tabela 3, os resultados da metanálise de comparação direta dos desfechos do romiplostim *versus* placebo favorecem o romiplostim, com destaque para resposta plaquetária durável 14,16 vezes maior, resposta plaquetária global 8,81 vezes maior, e redução de 57% no sangramento clinicamente significativo, sendo esses resultados relevantes estatisticamente. Também,

não há diferença significativa na incidência de eventos adversos totais e graves. Assim, o romiplostim se mostrou eficaz e seguro nesse estudo.

Tabela 3: Resultados da meta-análise de comparação direta dos desfechos de romiplostim *versus* placebo.

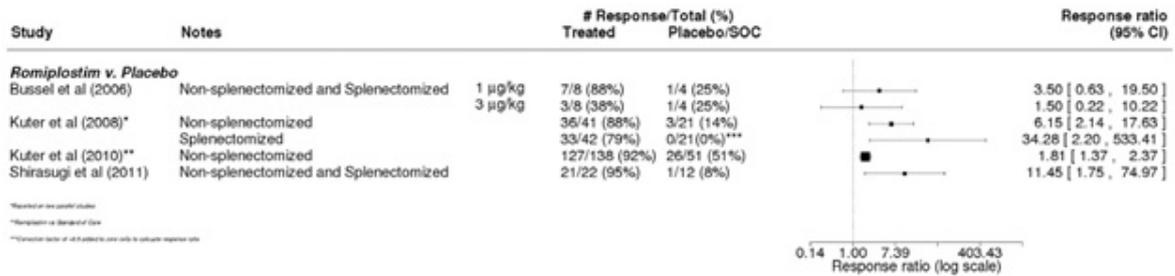
Desfechos	N	RC	IC 95%	P
Resposta plaquetária global	122 vs 58	8,81	4,01 a 19,35	<0,00001
Resposta plaquetária durável	83 vs 42	14,16	2,91 a 69,01	0,001
Sangramento clinicamente significativo	105 vs 54	0,43	0,14 a 1,33	0,14
Todos os eventos de sangramento	105 vs 54	0,68	0,31 a 1,48	0,33
Medicação de resgate	105 vs 54	0,38	0,24 a 0,60	<0,0001
Todos os eventos adversos	106 vs 53	1,05	0,97 a 1,14	0,26
Eventos adversos graves	123 vs 57	0,77	0,46 a 1,29	0,32

N: número de pacientes; RC: Razão de Chances; IC: intervalo de confiança. Fonte: Zhang J *et al.*¹³ (Adaptada)

A revisão sistemática da literatura “*Systematic Literature Review of Treatments Used for Adult Immune Thrombocytopenia in the Second-Line Setting*” publicada em 2019 no *American Journal of Hematology*,¹⁴ analisou as terapias de segunda linha no tratamento da PTI, em ordem de frequência: esplenectomia, rituximabe, e os AR-TPOs romiplostim e eltrombopag. Sobre o romiplostim, foram analisados 5 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo ou por tratamento convencional, que avaliaram sua segurança e eficácia. As taxas de resposta plaquetária global foram maiores no grupo romiplostim do que nos grupos placebo ou tratamento convencional, de modo que as razões abrangeram de 1,50 (IC95%: 0,22–10,22) a 34,28 (IC95%: 2,20–533,41). A resposta plaquetária completa, que na maioria dos estudos requeria uma contagem de plaquetas mínima (p.ex. 50.000 ou 100.000/ μ L) durante um período de tempo específico, foi maior no grupo romiplostim do que nos grupos placebo/tratamento convencional, com as razões de taxas de resposta plaquetária completa abrangendo de 12,80 (IC95%: 1,86–88,01) a 16,88 (IC95%: 1,06–268,42). A duração de resposta plaquetária também foi avaliada: em 1 estudo de romiplostim administrado semanalmente por um período de 12 semanas, a mediana da duração da resposta plaquetária no grupo romiplostim foi de 11 semanas (intervalo interquartil [IIQ]: 9–12), e no grupo placebo foi de 0 semana (IIQ: 0–0). As taxas de terapia de resgate foram consistentemente menores no romiplostim do que no placebo/tratamento convencional, com a razão de taxas de 0,28 (IC95%: 0,13–0,59). A

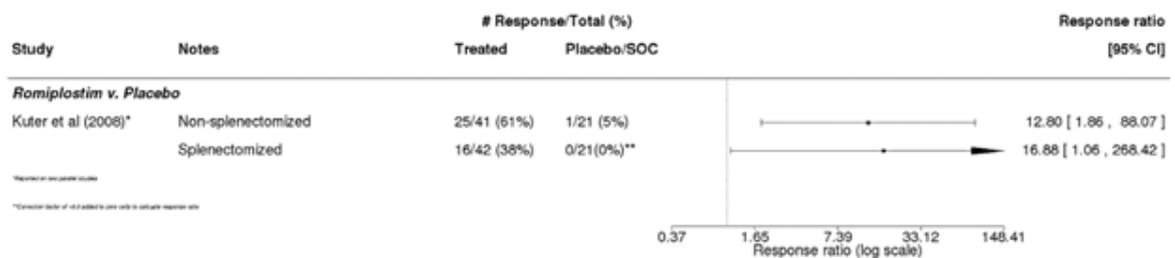
probabilidade de ocorrer eventos ou sintomas de sangramento foi 25–81% menor nos pacientes em uso de romiplostim do que nos pacientes recebendo placebo/tratamento convencional (abrangência das razões de taxas: 0,19 [IC95%: 0,01–3,75] a 0,75 [IC95%: 0,39–1,42]). Conforme a Figura 4 e a Figura 5, o romiplostim mostrou-se efetivo na resposta plaquetária global, também na resposta plaquetária completa, com destaque para os desfechos nos pacientes esplenectomizados, nos quais a resposta plaquetária global foi 34,28 vezes maior que a do tratamento convencional, e a resposta plaquetária completa foi 16,88 vezes maior que a do tratamento convencional, mostrando a grande utilidade do romiplostim em pacientes refratários à esplenectomia, que, como já descrito na introdução, correspondem a cerca de 10% a 15% de todos os pacientes com PTI submetidos a esse procedimento cirúrgico.

Figura 4: Resposta plaquetária global em ensaios de romiplostim. Taxas de resposta calculadas comparando a resposta plaquetária global de pacientes recebendo romiplostim vs de pacientes recebendo placebo ou tratamento convencional.



Fonte: Bylsma LC *et al.*¹⁴ (Adaptada)

Figura 5: Resposta plaquetária completa em ensaios de romiplostim. Taxas de resposta calculadas comparando a resposta plaquetária completa de pacientes recebendo romiplostim vs a resposta plaquetária completa de pacientes recebendo placebo ou tratamento convencional.



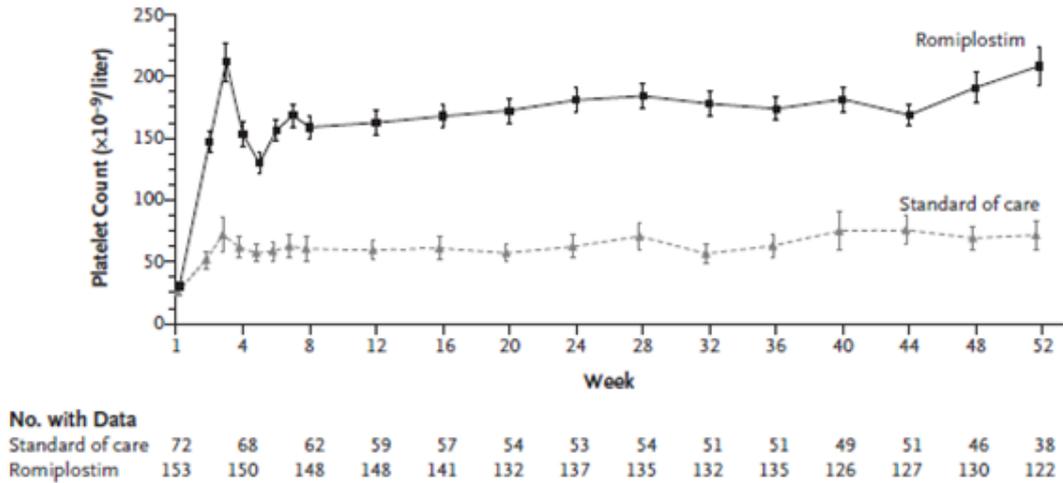
Fonte: Bylsma LC *et al.*¹⁴ (Adaptada)

O ensaio clínico randomizado “*Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia*”, publicado no *New England Journal of Medicine* em 2010,⁸ designou aleatoriamente 234 adultos com PTI, que não tinham passado por esplenectomia, para receber o tratamento convencional (77 pacientes) ou injeções subcutâneas semanais de romiplostim (157 pacientes). Os desfechos primários foram as incidências de falha do tratamento e esplenectomia. Os desfechos secundários incluíram a taxa de resposta plaquetária (contagem de plaquetas > 50.000/µL em qualquer consulta agendada), desfechos de segurança, e a qualidade de vida. A taxa de resposta plaquetária do grupo romiplostim foi 2,3 vezes maior que a do grupo tratamento convencional (IC95%: 2,0–2,6). Os indivíduos do grupo romiplostim tiveram uma incidência significativamente menor de falha do tratamento (18 dos 157 pacientes [11%]) do que os do grupo tratamento convencional (23 dos 77 pacientes [30%], P<0,001) (RC com romiplostim = 0,31, IC95%: 0,15–0,61), e as razões para falha do tratamento foram uma ou mais das seguintes: sangramento maior, falta de eficácia, e mudança de tratamento devida a efeito colateral ou sangramento graves. A esplenectomia também foi realizada com menos frequência no grupo romiplostim (9% [14/157 pacientes]) do que no grupo tratamento convencional (36% [28/77 pacientes], P<0,001) (RC = 0,17, IC95%: 0,08–0,35). O grupo romiplostim teve uma

menor taxa de eventos de sangramentos, menos transfusões sanguíneas (41 transfusões em 12/154 pacientes [8%] vs 76 em 13/75 pacientes [17%]), e maiores aumentos na qualidade de vida do que o grupo tratamento convencional (avaliada no escore ITP-PAQ [*Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire*]). Mais de 90% dos indivíduos de todo o estudo tiveram ao menos 1 evento adverso, sendo cefaleia e fadiga os mais comuns. Ocorreram eventos adversos graves em 23% dos pacientes recebendo romiplostim (35 de 154, pois 3 não receberam medicamento), e em 37% dos pacientes recebendo o tratamento convencional (28 de 75, pois 2 não receberam medicamento), com eventos adversos graves relacionados ao tratamento ocorrendo em 5% (7 de 154) e 8% (6 de 75) dos pacientes, respectivamente. O evento adverso grave mais comum foi a trombocitopenia, ocorrendo em 3% dos que receberam romiplostim (5 de 154) e em 12% dos que receberam o tratamento convencional. Não houve diferença significativa na incidência de eventos trombóticos. Ocorreram 2 cânceres hematológicos, todos no grupo tratamento convencional. Conforme o Gráfico 1, o Gráfico 2 e o Gráfico 3, a eficácia do tratamento foi muito maior com o romiplostim, e a percentagem de pacientes com falha do tratamento e que necessitaram de esplenectomia foi muito inferior à do tratamento convencional. Portanto, esse estudo também demonstrou a efetividade do romiplostim no tratamento da

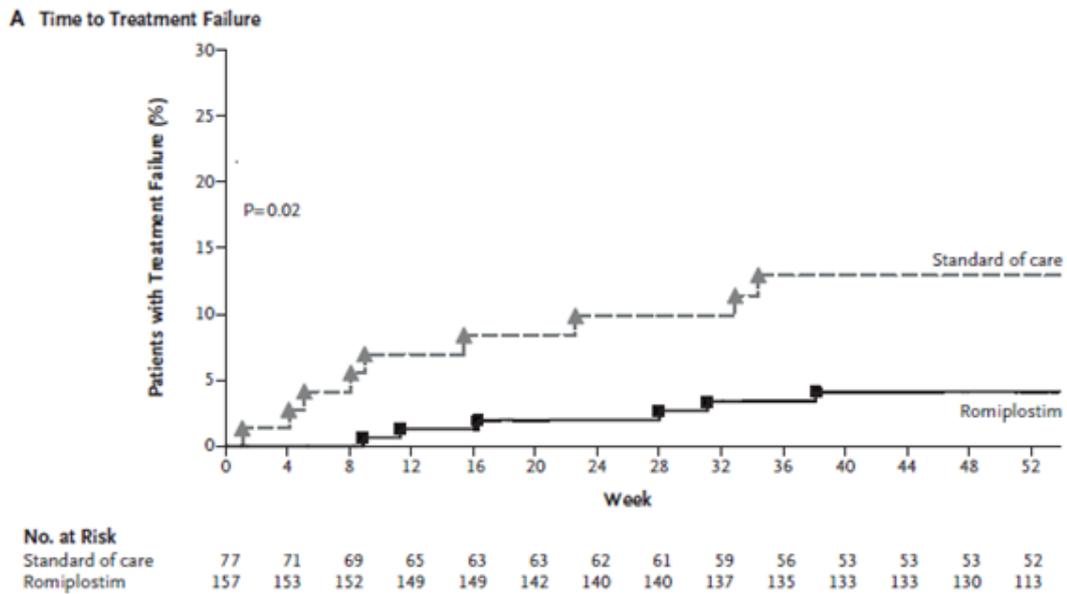
PTI.

Gráfico 1: Média das Contagens de Plaquetas dos grupos Romiplostim e Tratamento Convencional.



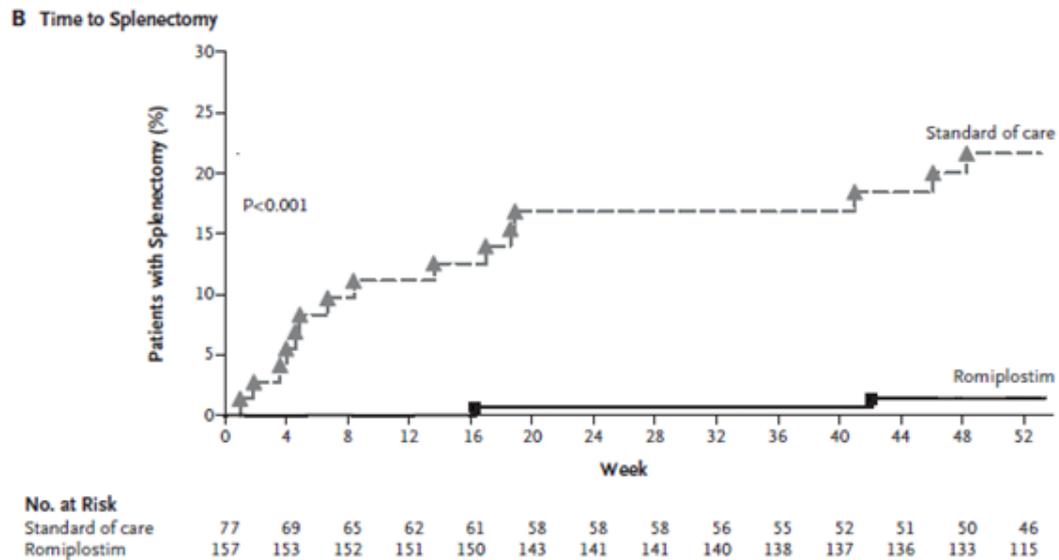
Fonte: Kuter DJ *et al.*⁸ (Adaptado)

Gráfico 2: Tempo para falha do tratamento. Percentagem cumulativa dos pacientes com falha do tratamento.



Fonte: Kuter DJ *et al.*⁸ (Adaptado)

Gráfico 3: Tempo para esplenectomia. Percentagem cumulativa dos pacientes submetidos à esplenectomia.



Fonte: Kuter DJ *et al.*⁸ (Adaptado)

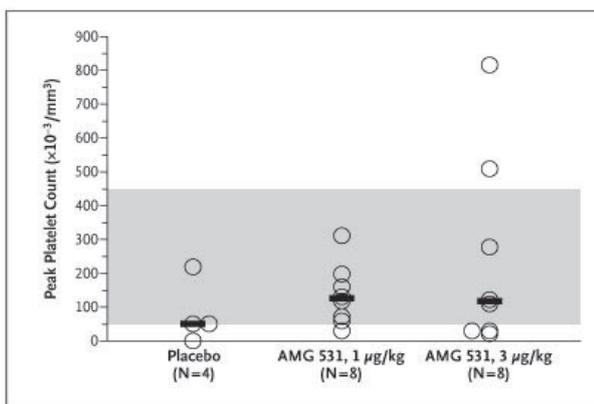
Publicado em 2012 no *American Journal of Hematology*,¹⁵ o estudo “**Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care**” comparou a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes com PTI não esplenectomizados, tratados com romiplostim ou com o tratamento convencional. Foram analisados 234 pacientes, sendo 157 tratados com romiplostim, e 77 com tratamento convencional. O tratamento da PTI mostrou melhora da QVRS nos escores ITP-PAQ (*Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire*). O ITP-PAQ consiste em 44 itens que compreendem 10 escalas; cada escala tem um escore de 0 a 100, com os maiores escores indicando melhor qualidade de vida (QV). Quatro escalas medem a saúde física: Sintomas, Preocupação, Fadiga e Atividade. Duas escalas medem a saúde emocional: Medo e Saúde Psicológica. As quatro escalas restantes medem outros aspectos de QV: QV no Trabalho, QV Social, QV Reprodutiva Feminina, e QV Geral. Tanto o grupo romiplostim quanto o grupo tratamento convencional apresentaram melhora estatisticamente significativa durante o período de 52 semanas de tratamento. Quanto à mudança ocorrida nos escores desde o início do estudo até o final, o grupo romiplostim mostrou significativamente maiores melhoras comparado com o grupo tratamento convencional, nas seguintes escalas do ITP-PAQ: Sintomas ($P = 0,013$), Preocupação ($P = 0,0076$), Atividade ($P = 0,0246$), Saúde Psicológica ($P = 0,0490$), Medo ($P = 0,0001$), QV Geral ($P = 0,0246$), e QV Social ($P = 0,0020$). Não foi observada diferença entre os dois grupos na escala Fadiga ($P = 0,34$). Para uma avaliação de resultado relatado pelo paciente (RRP), como uma avalia-

ção com o ITP-PAQ, os pacientes são os principais interessados. Portanto, uma mudança relevante em uma medida RRP é aquela que o paciente consideraria benéfica ou prejudicial. A menor diferença em uma medida de RRP que um paciente consideraria benéfica ou prejudicial, independentemente de resultar em uma alteração no tratamento ou atendimento clínico do paciente, é conhecida como diferença importante mínima (DIM). Para o ITP-PAQ, a DIM foi estimada em 8 a 12 pontos para Sintomas, Preocupação, Saúde Psicológica, QV Geral e QV Social, e 10 a 15 pontos para Fadiga e Atividade. A DIM não está disponível para Medo, Saúde Reprodutiva Feminina ou QV no Trabalho. O fato de que as melhorias nas pontuações de Atividade excederam a DIM apenas para aqueles que receberam romiplostim é importante. Isso sugere que os pacientes perceberam mais de uma melhora tanto na capacidade de se exercitar quanto na de participar de atividades esportivas após receberem romiplostim.

No ensaio clínico randomizado multicêntrico, de fases 1 e 2, “**AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP**”, publicado em 2006 no *New England Journal of Medicine*,⁹ o objetivo primário foi avaliar a segurança do romiplostim (naquela época chamado de AMG 531) e o objetivo secundário foi avaliar as contagens de plaquetas durante e após o tratamento. Aqui, são relatados apenas os resultados da fase 2, visto que apenas nela há comparação com placebo. Na fase 2, 21 pacientes (17 no grupo romiplostim, e 4 no grupo placebo) foram aleatoriamente designados para receber um total de 6 injeções subcutâneas semanais de romiplostim (1, 3, ou 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ou placebo. Os eventos adversos mais frequentes foram hematomas, equimoses, ou ambos (em 59% do grupo

romiplostim e 75% do grupo placebo); epistaxe (41% e 50%, respectivamente); cefaleia leve a moderada (29% e 0%, respectivamente), e bolhas na mucosa oral (também 29% e 0%, respectivamente). Três pacientes (2 do placebo e 1 do romiplostim) tiveram eventos adversos graves. Nenhum paciente teve teste positivo para anticorpos contra romiplostim ou TPO. O estudo encerrou o grupo com 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, pois 1 paciente teve contagem plaquetária de 520.000/ μL no dia 21. Em 12 dos 16 pacientes tratados com romiplostim com uma dose semanal de 1 ou 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, o intervalo-alvo foi alcançado (10 pessoas) ou excedido (2 pacientes), e em 9 destes pacientes, a resposta plaquetária ocorreu na primeira avaliação no dia 8 de acompanhamento. Um total de 14 pacientes tratados com romiplostim tiveram aumentos nas contagens de plaquetas de pelo menos 20.000/ μL . O pico médio das contagens de plaquetas foi de 135.000/ μL e 241.000/ μL nos grupos que receberam 1 e 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectivamente, e de 81.000/ μL no grupo placebo; estas contagens foram 8,5, 17, e 2,7 vezes maiores que as contagens da linha de base, respectivamente. Um paciente do grupo placebo teve remissão espontânea; este paciente passara por esplenectomia 3,5 meses antes de ser incluído no estudo. A contagem de plaquetas na linha de base da fase 1 foi preditiva de resposta plaquetária (quanto maior a linha de base, maior a probabilidade de resposta plaquetária, $P = 0,049$). Conforme mostrado no Gráfico 4, o pico na contagem de plaquetas foi superior no grupo que recebeu romiplostim, indicando maior eficácia no tratamento da PTI, sem aumento na incidência de eventos adversos, de modo que o romiplostim foi seguro e eficaz.

Gráfico 4: Pico na contagem de plaquetas na fase 2.



As contagens de plaquetas estão arredondadas para as dezenas, por razões de exibição. A área sombreada mostra o intervalo-alvo de plaquetas. As contagens de plaquetas associadas com o uso de medicamento de resgate foram excluídas. As barras horizontais indicam as médias dos valores. Fonte: Bussel JB *et al.*⁹

CONCLUSÃO

Após a análise dos resultados obtidos nas revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos controlados randomizados que fizeram parte deste estudo, foi possível atingir os objetivos deste trabalho. A efetividade do uso do romiplostim no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (imunológica) ficou muito clara, com resultados animadores. Desta forma, a administração de romiplostim se mostra uma potente e segura opção para o tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática, elevando consistentemente a contagem de plaquetas e eliminando transfusões de concentrados de plaquetas e, consequentemente, reduzindo as tantas complicações clínicas relacionadas à transfusão, proporcionando tratamento eficaz e qualidade de vida aos doentes com púrpura trombocitopênica idiopática, e atendendo à demanda de pacientes Testemunhas de Jeová, que rejeitam as transfusões, sem elevar a incidência de eventos adversos totais, de eventos adversos graves e de eventos adversos trombóticos. Portanto, há potencial de maior difusão da sua utilização na prática médica hematológica.

REFERÊNCIAS:

1. Lopes AC. Tratado de Clínica Médica. 3ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Roca; 2016.
2. Konkle BA. Disorders of Platelets and Vessel Wall. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J (eds.). Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2018. p. 822-830.
3. Abrams CS. Thrombocytopenia. In: Goldman L, Schafer AI (eds.). Goldman-Cecil Medicine. 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 1123-1132.
4. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 9ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier; 2016.
5. Lourenço DM. Púrpura Trombocitopênica Imunológica. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R (eds.). Tratado de Hematologia. São Paulo, SP: Editora Atheneu; 2013. p. 605-611.
6. Levy JH, Neal MD, Herman JH. Bacterial contamination of platelets for transfusion: strategies for prevention. Crit Care (London, England). 2018 Oct 27;22(1):271.
7. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood. 2009 Mar 5;113(10):2161-71.

- Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1889-99.
8. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1672-81. DOI:10.1056/NEJMoa054626.
 9. Jamali F, Lemery S, Ayalew K, Robottom S, Robie-Suh K, Rieves D, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncology (Williston Park)*. 2009 Jul;23(8):704-9.
 10. Watch Tower Bible and Tract Society of Pennsylvania. Por que as Testemunhas de Jeová não aceitam transfusão de sangue? [acesso em 29 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.jw.org/pt/testemunhas-de-jeova/perguntas-frequentes/por-que-testemunhas-jeova-nao-transfusao-sangue/>
 11. Kuter DJ, Newland A, Chong BH, Rodeghiero F, Romero MT, Pabinger I, et al. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. *Br J Haematol*. 2019 May;185(3):503-513.
 12. Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jun 1;13(6):e0198504. DOI:10.1371/journal.pone.0198504.
 13. Bylsma LC, Fryzek JP, Cetin K, Callaghan F, Bezold C, Mehta B, et al. Systematic literature review of treatments used for adult immune thrombocytopenia in the second-line setting. *Am J Hematol*. 2019 Jan;94(1):118-132.
 14. Kuter DJ, Mathias SD, Rummel M, Mandanas R, Giagounidis AA, Wang X, et al. Health-related quality of life in nonsplenectomized immune thrombocytopenia patients receiving romiplostim or medical standard of care. *Am J Hematol*. 2012 May;87(5):558-61.

O USO DE FITOTERÁPICOS ALIADOS PARA O TRATAMENTO DO ALZHEIMER

THE USE OF ALLIED HERBAL MEDICINES FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S

Suzane C. Costa ¹; Isabel C. V. da Silva ²

¹ Farmacêutica

² Docente do curso de Farmácia e Medicina - Centro Universitário Serra dos Órgãos- Teresópolis-RJ

Endereço para correspondência: Campus Quinta do Paraíso - Unifeso

Estrada Wenceslau José de Medeiros, 1045 – Prata – Teresópolis- RJ

E-mail:isabelcristinasilva@unifeso.edu.br

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo, de progressão lenta que se dá por perda de memória intensa, interferência na execução social e ocupacional do paciente e também a impossibilidade de executar tarefas. Estima-se que cerca de mais de 20 milhões de pessoas em todo o mundo tenha a doença. Os principais fármacos são aqueles que favorecem para o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das enzimas acetilcolinesterase. Em buscas de terapêuticas complementares à terapia habitual, que amenizem os sintomas da doença ou que retarde seu progresso, temos a fitoterapia, uma prática milenar que utiliza plantas medicinais e partes delas. **Objetivos:** Mostrar a importância de diferentes espécies vegetais que apresentam estudos referentes a DA, seus benefícios e o reconhecimento como tratamento complementar ao tratamento e retardamento da DA. **Metodologia:** Para a realização da pesquisa, foram utilizadas referências de no máximo 17 anos, no idioma inglês e português disponíveis nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, SCIELO, ANVISA E GOOGLE ACADÊMICO e termos de buscas: [plantas medicinais/ *medicinal plants*, Alzheimer/*Alzheimer*, tratamento Alzheimer/*Alzheimer treatment*, fitoterápico/ *phytotherapeutic*]. **Resultados:** Alguns fitoterápicos são conhecidos para outros tratamentos e que agora estão sendo vistos também para o tratamento do Alzheimer, são eles: *Ginkgo biloba*, *Huperzia serrata*, e a *Melissa officinalis*. A fitoterapia vem para potencializar a terapêutica fazendo com que regreda a doença ou que crie uma neuroproteção através do uso dos fitoterápicos. **Conclusões:** Os fitoterápicos aparecem como coadjuvantes no tratamento e retardamento do Alzheimer, podendo também promover redução os sintomas clínicos.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Medicamentos Fitoterápicos e tratamentos.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD), a neurodegenerative disorder and causes long-term dementia that occurs due to intense memory loss, interference with the patient's social and occupational performance and also the impossibility of performing tasks. Today it is estimated that the disease has affected more than 20 million people worldwide. The main drugs used in the treatment of these diseases, of which cholinesterase inhibitors are the main approved drugs for the specific treatment of the disease. Phytotherapies appear as adjuvants in the treatment and retardation of Alzheimer's, and may also reduce clinical symptoms. **Aims:** to show the importance of different vegetal species that have studies with AD, its benefits and recognition as a complementary treatment to the treatment and delay of AD. **Methods:** There are utilized references from 17 years, in english and portuguese language, available in the following databases: MEDLINE, SCIELO, ANVISA and GOOGLE ACADÊMICO and the key words: [*medicinal plants*, Alzheimer, Alzheimer treatment and *phytotherapeutic*]. **Results:** Some phytoterapic is used to treat others diseases and also as alied to the Alzheimer treatment as: *Ginkgo biloba*, *Huperzia serrata*, and *Melissa officinalis*. The phytoterapic are commig to take better the herbal medicine comes as a way to potentiate the therapy, causing it to regres the disease or to criate a neuroprotection throught the phytoterapic use. **Conclusion:** The phytoterapic shows as a coadjuvante in the Alzheimer disease treatment and delay, being able to promote reduction of the clinic symptoms.

Keywords: Alzheimer Disease, Phytotherapeutic Drugs and treatments.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais¹. Foi caracterizada pelo neuropatologista alemão

Alois Alzheimer em 1907, por déficit de memória e deterioração de múltiplas funções cognitivas, que são efeitos deletérios secundários à perda de neurônios colinérgicos no hipocampo e córtex cerebral, que ainda pode refletir em perda de peso cerebral em até 30%¹. Em geral incidência em torno dos 60 anos de idade (tardio) ou em torno dos 40 anos (precoce) e mostra recorrência familiar². Dentre as causas mais evidentes da gênese da doença estão: a

ocorrência de deposição extracelular de peptídeo β -A em plaquetas causando um processo inflamatório, ocasionando um excesso de liberação de neurotransmissores excitatórios, disfunção mitocondrial e presença de radicais livres que são extremamente tóxicos para os neurônios. Há também a formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares (forma hiperfosforilada de uma proteína associada a microtúbulos – TAU) - esta mantém a função do axônio de transportar nutrientes do corpo em direção ao terminal e vice versa. Em indivíduos com a doença, sua fosforilação torna-a a emaranhada impedindo o fluxo de nutrientes¹⁻⁴.

A atividade e permanência da acetilcolina na fenda sináptica são reguladas por hidrólise, catalisada pela acetilcolinesterase (AChE). O fundamento da hipótese colinérgica está relacionado à capacidade de fármacos potencializadores da função colinérgica central induzirem melhora do perfil cognitivo da doença⁴. O tratamento da DA é feito com inibidores das colinesterases (IChE) são as principais drogas aprovadas para o tratamento específico da DA. Seu uso baseia-se no aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE). Além do efeito sobre a cognição, há também benefício adicional sobre os sintomas comportamentais e alterações funcionais da doença, em relação ao grupo placebo³.

Em buscas de terapêuticas complementares à terapia habitual, que amenizem os sintomas da doença ou que retarde seu progresso, temos os fitoterápicos, que vem crescendo cada vez mais no mercado e inclusive no tratamento de pacientes com doenças degenerativas⁵.

A fitoterapia é uma prática milenar que utiliza plantas medicinais e partes delas, bem como, folhas, frutos, sementes, raízes, óleos e extratos, para promover a saúde e amenizar sintomas¹. O uso dos fitoterápicos vem aumentando com o passar dos anos e com o auxílio de estudos que comprovam sua eficácia e segurança. Na fitoterapia estão incluídos os produtos tradicionais fitoterápicos e o medicamento fitoterápico. Os medicamentos fitoterápicos se aplicam às preparações farmacêuticas tecnicamente elaboradas, como cápsulas, comprimidos, óleos e suspensões orais, por exemplo⁶. A resolução determina que medicamento é aquele obtido com o emprego exclusivo de matérias primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e seja comprovado a sua qualidade. Em outras palavras, a resolução estabelece que o medicamento fitoterápico deva ser reprodutível quanto a sua efetividade e segurança^{6,7}. Muitas substâncias são encontradas em fitoterápicos, sendo estes conhecidos também por metabólitos secundários⁶. Os metabólitos secundários são de diferentes classes e estes apresentam diferentes funções para as espécies vegetais¹. As principais classes presentes são os terpenos, saponinas e flavonoides que possuem funções extremamente importantes para o tratamento e alívio da doença.

OBJETIVO

Mostrar a importância de diferentes espécies vegetais que apresentam estudos referentes a DA, seus benefícios e o reconhecimento como tratamento complementar ao tratamento e retardamento da DA.

METODOLOGIA

Esta revisão da literatura foi realizada entre os meses de março de 2019 a julho de 2021 e foram utilizadas as bases de dados nos últimos 15 anos. Foram aceitos estudos com idioma em português e inglês. Foram analisados apenas estudos concluídos de caso-controle, ensaios clínicos, epidemiológicos e revisões sobre o assunto disponíveis nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, SCIELO, ANVISA E GOOGLE ACADÊMICO. Os critérios de exclusão foram: a) artigos que não abordavam a fitoterapia como alternativa para o tratamento da doença de Alzheimer; b) artigos de revisão que não apresentavam dados correlacionando a plantas medicinais e os distúrbios do Alzheimer; c) farmacoterapia alopática dos distúrbios do Alzheimer. Foi feita análise das referências de cada trabalho para inclusão com os seguintes termos de busca: [plantas medicinais/ *medicinal plants*, Alzheimer/*Alzheimer*, tratamento Alzheimer/*Alzheimer treatment*, fitoterápico/ *phytotherapeutic*] todos com aparecimento no título e/ou resumo e quando necessário, do texto completo. Todos os artigos foram revisados e, quando analisados individualmente, muitos foram excluídos por avaliar desfechos sem relevância ou por tratar de medicamentos não registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A introdução da Fitoterapia como terapia adjuvante na Doença de Alzheimer apontam muitos resultados satisfatórios. Para a seleção de tratamentos para DA é fundamental que os efeitos positivos do tratamento acarretem na melhoria da performance nas tarefas da vida diária, melhorem subjetiva os danos que a doença causa nos pacientes⁸⁻¹¹. Para isso é importante que profissionais de saúde sejam capacitados para diagnosticar o problema e iniciar o tratamento precocemente, a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos pela doença².

Os fitoterápicos atuam na função dos neurotransmissores excitatórios e inibitórios no cérebro, alterando o equilíbrio químico do mesmo. Um número crescente de fármacos à base de plantas, estão disponíveis no mercado farmacêutico, argumentando serem eficazes como intensificadores de humor, melhoria na memória, melhoria na demência provocada

pela DA e por possuírem agentes que retardam os sintomas ou previnem a DA².

Fitoterapia a base de *Ginkgo biloba* e seus benefícios

Ginkgo biloba é uma espécie muito conhecida mundialmente, e pertence à família Ginkgoaceae¹². Em um estudo realizado no ano de 2016, na Alemanha em um Hospital Psiquiátrico na Universidade de Medicina e Farmácia com pessoas que apresentavam DA. A eficácia do extrato *Ginkgo biloba* (Gb) (Figura 1) foi testada e confirmada em pacientes que sofrem de demência clinicamente⁶. Para este estudo foram selecionados 402 pacientes com quadro leve a moderado demência, dos quais 200 na Alemanha, utilizaram Gb e 202 utilizaram placebo, e foram incluídos no conjunto completo de análises para avaliação da eficácia¹¹. Durante o tratamento de 24 semanas, ansiedade, a apatia, indiferença e o comportamento durante o sono, noite melhoraram significativamente dos pacientes tratados com Gb do que naqueles que receberam placebo⁶.

Outro estudo¹², realizado em Campina Grande, no estado da Paraíba no Brasil, no ano de 2016 com pessoas com DA, foi possível observar que com o tratamento com Gb, em forma de extrato seco padronizado, em dose diária de 240 mg, sintomas estes presentes na DA, tais como: reduções significativamente relacionadas à depressão ansiedade, apatia indiferença, cognição e comportamento noturno¹². O extrato de Gb, denominado EGb 761, o qual é preparado a partir das folhas secas, contendo 22–27% de flavonoides e 5–7% de terpenos (constituídas por aproximadamente 2,8–3,4% de ginkgolídeos A, B, e C, além de 2,6–3,2% de bilobalídeo)¹² (Figura 2).

Assumindo-se uma visão clínica global como parâmetro dicotômico (aqueles que apresentaram melhora em comparação àqueles que permaneceram inalterados ou pioraram), concluiu-se que o *Ginkgo* apresenta benefícios em doses inferiores a 200 mg/dia por 12 semanas, ou em doses superiores a 200 mg/dia por 24 semanas⁸. Os autores concluíram que houve melhora com o uso de Gb e que esse é considerada uma droga aparentemente segura, e sem efeitos adversos significativos ou graves, em comparação ao placebo e que existem evidências nos quais apontam que o Gb pode proporcionar benefício cognitivo e funcional⁸.

No mercado é possível encontrar Gb da seguinte forma: Cápsula e comprimido revestido contendo o extrato padronizado. O teor de ácido ginkgólico é inferior a 5 mg/kg. Soluções para uso oral preparados com o extrato padronizado^{9,10,13}. As principais vias de administração são oral e os medicamentos se apresentam em forma de cápsulas e comprimido revestido são: *Extrato seco (oral): 120–240 mg diariamente, divididos em 2 ou 3 doses na forma farmacêutica sólido (40 mg de extrato equivale a 1,4-2,7g de folhas) e na forma farmacêutica líquido do extrato fluido (oral): 0,5 mL, 3 vezes ao dia*¹³.

A *Huperzia serrata* atuando como um coadjuvante no tratamento da DA

A *Huperzia serrata* (Thunb.) Trevis (Figura 1) é uma planta utilizada há centenas de anos

na medicina popular chinesa para o tratamento de esquizofrenia, demência, febre, inflamação inchaço, distensões, contusões e envenenamento por organofosforados e pertence a família *Lycopodiaceae*¹⁴. A *Huperzia serrata* é rica em Huperzine A (HupA), um alcaloide (Figura 2).

Esse alcaloide HupA é capaz de inibir de forma potente, seletiva e reversível a enzima responsável pela degradação da ACh, a AChE, de maneira semelhante ou superior a drogas que também possuem esta propriedade. Devido à capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, a HupA pode elevar as concentrações e o tempo de ação da Ach, córtex parietal e frontal minimizando da perda de funções cognitivas e comportamentais em modelos animais e à atenuação do déficit de memória e aprendizado em humanos³.

A substância HUPA inibe seletivamente da AChE e tem sido considerado o mais favorável dentre os agentes anti-AChE usuais (fitostigmina, tacrine e donepezil) para tratar demência causada pela deficiência de acetilcolina, incluindo DA miastenia grave e deficiência da memória associada à idade¹⁴.

Um estudo clínico com um total de 733 pacientes com DA e 2 ensaios com 92 pacientes com demência vascular (DV) verificou que a administração de Hup A (doses variando entre 100 e 500mcg, com período de tratamento entre 8 e 24 semanas dependendo de cada metodologia) foi capaz de melhorar a função cognitiva, e de memória nos indivíduos com DA. Os efeitos adversos foram identificados como leves ou moderados transitórios, sendo menos evidentes em pacientes acometidos pela DA em comparação com os indivíduos com DV. Assim, os autores concluíram que, apesar de uma boa tolerância à Hup A e dos resultados positivos sobre o desempenho cognitivo nestes pacientes, a utilização na prática clínica deve ser cautelosa¹⁴.

Outro estudo avaliou 20 ensaios clínicos randomizados com um total de 1.823 pacientes com DA, com a administração Hup A em doses maiores, que variaram entre 200 e 800mcg/dia. Em relação ao placebo, a Hup A desempenhou um efeito benéfico significativo sobre a função cognitiva avaliada em 8, 12 e 16 semanas. Em relação as vias de administração e posologia temos o extrato padronizado 200 mcg de HUPA duas vezes ao dia, via oral¹⁴.

Huperzine A possui alguns efeitos adversos que são principalmente colinérgicos: náusea, vômito, diarreia, hiperatividade, vertigem e anorexia. Foi notado bradicardia, um sintoma clinicamente importante em um estudo clínico, o que pode representar um problema para pacientes com distúrbios cardíacos¹². Uma meta-análise que incluiu 8 ensaios clínicos com um total de 733 pacientes com DA verificou que a administração de HupA (doses variando entre 100 e 500mcg, com período de tratamento entre 8 e 24 semanas) foi capaz de melhorar de maneira significativa a função cognitiva, mensurada nos indivíduos com DA¹⁴.

Sendo assim, mais estudos devem ser conduzidos para um melhor esclarecimento sobre a segurança e eficácia da Hup A em humanos. Ainda, a administração de

Hup A não deve ser concomitante ao tratamento com drogas anticolinérgicas, e, por ser um princípio ativo¹⁴.

Fitoterapia a base de *Melissa officinalis* e seus benefícios

Historicamente, *Melissa officinalis* L. (erva-cidreira) (Figura 1), da família Meliaceae, é uma das plantas medicinais mais utilizadas no mundo inteiro, com eficácia comprovada de que possui um efeito calmante e sedativo¹⁵. Embora sua utilização seja para o auxílio do sono, a mesma também é usada como tratamento complementar para DA e aprimorando a memória, propriedades e atividades colinérgicas que foram recentemente identificadas em extratos desta espécie vegetal devido à sua capacidade de inibir a acetilcolinesterase e sua atividade antioxidante⁵.

Sua forma mais utilizada é em forma de chá das folhas da *Melissa officinalis* e atualmente existem outras formas farmacêuticas que enriquece ainda mais o uso deste fitoterápico¹⁵

Em estudo controlado por placebo, duplo cego em pacientes com DA grave, com 72 pacientes, foi administrado 200 mg de óleo essencial de *Melissa officinalis* ou placebo (girassol) nos rostos e braços do paciente duas vezes ao dia, juntamente com agentes psicotrópicos. Em relação aos resultados, houve melhora significativamente para a agitação e houveram índices de qualidade de vida ao longo de 4 semanas de tratamentos¹⁵. Um total de 60% pacientes com *Melissa officinalis*, óleo essencial e 14% dos pacientes com placebo apresentaram 30% redução na agitação. O efeito de doses de extrato de folhas secas encapsuladas de (600, 1000, 1600 mg) foi objeto de estudo randomizado controlado por placebo. A Mo apresentou melhora no humor, desempenho cognitivo e calma^{15,16}.

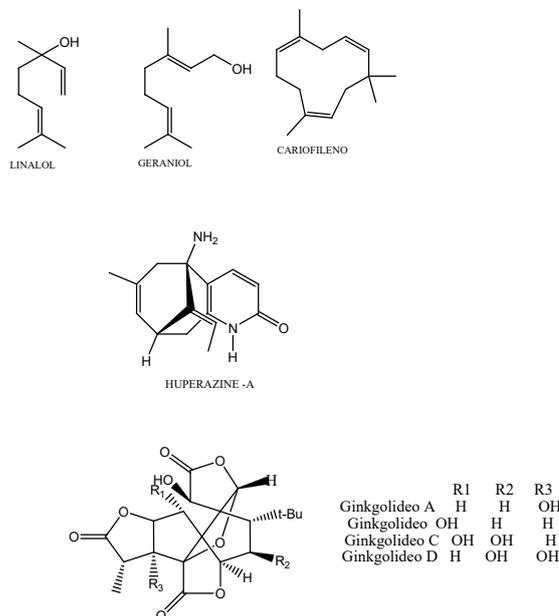
A composição dos óleos essenciais apresentam monoterpenos, geraniol, α -cariofileno e limoneno¹⁸. Considerando relativamente fraca a anticolinesterase e a atividade de terpenóides relatados, é improvável que eles possam ser usados terapêuticamente para distúrbios cognitivos. Entretanto, análogos do terpenóide ativos podem ser desenvolvidos para aumentar a eficácia^{15,16}.

As formas de utilização conhecidas são: Óleo essencial (tópico) - 200 mg duas vezes ao dia nos braços e rosto de Extrato seco padronizado (oral) – 600 mg duas vezes ao dia.

Figura 01: Fotos das espécies *Ginkgo biloba*, *Huperzia serrata* e *Melissa officinalis*



Figura 02: Substâncias presentes nas espécies vegetais e com importância terapêutica para doença de Alzheimer.



DISCUSSÃO

A cada dia os estudos são reformados, e cada vez mais, os fitoterápicos são utilizados como aliadas para o tratamento de diversas enfermidades, principalmente as degenerativas¹².

As espécies vegetais *Ginkgo biloba*, *Huperzia serrata* e *Melissa officinalis*, são cientificamente estudadas e apresentam resultados eficazes para o tratamento da DA¹². Cada fitoterápico com sua particularidade atingiu de forma satisfatória no que se diz respeito aos sintomas que a DA causada em seus pacientes. A melhora da cognição, memória e humor, é um ponto positivo para que continue havendo pesquisas com o intuito de incluir os fitoterápicos como auxiliares dos alopáticos sintéticos¹².

Os extratos secos padronizados de *Ginkgo biloba*, são complementares para a elaboração de medicamentos fitoterápicos, geralmente em forma de cápsula. Ensaios clínicos mostraram que o mesmo pode ser utilizado na terapia coadjuvante de DA. Este promove um alívio dos sintomas e principalmente da cognição, o que é relatado como a maior queixa entre os pacientes ou cuidadores dos mesmos, melhorando desta forma a qualidade de vida dos pacientes. O *Ginkgo biloba* possui característica benéfica, comprovada para a melhora da memória e por constar na Farmacopeia Brasileira, o que comprova sua eficácia e segurança⁸⁻¹⁰. Os terpenos é a denominação do grupo de substâncias caracterizada por hidrocarbonetos aromáticos ou alifáticos: podem ser divididos em mono, sesqui, di, tri e tetraterpenos. Mono e sesquiterpenos são os principais componentes dos óleos essenciais, enquanto os outros terpenos são componentes de bálsamos, resinas, ceras e bor-

rachas⁶. Estes atraem insetos benéficos para repelir predadores. Cada terpeno possui suas propriedades medicinais específicas⁶. Os terpenos representam o grupo mais antigo de produtos de pequenas moléculas sintetizado por plantas e provavelmente o grupo mais difundido de produtos naturais⁶. Alguns exemplos de terpenos estão representados na Figura 2.

Os óleos essenciais são obtidos de diferentes partes da planta e muitos constituintes tem sido identificados como inibidores da acetilcolinesterase incluindo os monoterpênicos como neural, geraniol e linalol, os sesquiterpenos como α -cariofileno. Estudos sobre relação estrutura atividade entre os inibidores de acetilcolinesterase e monoterpênicos mostram que grupos funcionais oxigenados apresentam uma inibição hidrocárbônica apresentam forte inibição, comparados a álcoois¹⁷.

Os flavonoides (Figura 2) são substâncias polifenólicas e estão presentes nos vegetais e apresentam como principal função a proteção do organismo contra a ação dos agentes oxidantes, desempenhando diversos efeitos terapêuticos que resultam na diminuição da incidência de doenças relacionadas com o estresse oxidativo^{6,7}. Além disso, também desempenham o papel de inibidor da peroxidação lipídica, reduzindo o risco de desenvolvimento de diversas doenças correlacionadas com o aparecimento de radicais livres, devido à sua atividade antioxidante, caracterizada pela capacidade de sequestrar radicais livres em organismos vivos¹¹. Estudos mostram que a habilidade dos flavonoides promoverem memória, aprendizado e função cognitiva está mediada a capacidade antioxidante¹⁸.

Em relação à *Huperzia serrata*, a Huperzine A é a substância mais importante na planta, proporcionando melhoria no déficit de atenção, cognição, memória e a redução da acetilcolinesterase¹³. Huperzine A é um potente, reversível, seletivo e bem tolerado, inibidor da acetilcolinesterase com grande capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Dentre as diferentes atividades estão a melhoria na função colinérgica, regulação do metabolismo da proteína precursora de amiloide, estresse oxidativo, apoptose mitocondrial e efeito anti-inflamatório. Em relação ao efeito antioxidante o alcaloide pode atuar como agente anti-apoptótico, favorecendo para o aumento da sobrevivência neuronal em condições de stress. Outros estudos também mostram a melhora da cognição associada à restauração das anormalidades colinérgicas e neuroproteção no hipocampo cerebral, onde projeções de neurônios colinérgicos são importantes para o aprendizado e memória. Poucos efeitos tóxicos foram encontrados para a HUP-A¹⁹.

Melissa officinalis embora seja usada para o auxílio do sono, através do estudo, por perceber também como ela como complementar ao tratamento da DA e aprimorando a memória. Os resultados de estudos clínicos apontam para a *Melissa officinalis* como um fitoterápico que possui efeitos anti-inflamatório, neuroproteção e redução da agitação da atividade locomotora dos pacientes com DA¹⁴. A *Melissa officinalis* quando utilizada em forma de chá, possui baixo custo e fácil acesso para a popu-

lação e isso é um aspecto importante e diferencial para o tratamento. Há a necessidade de mais ensaios clínicos que aborde o fitoterápico para assegurar sua eficácia, principalmente com outros medicamentos para avaliar melhor sua limitação e segurança¹⁴.

Em termos de efeitos adversos, os fitoterápicos também apresentam alguns e estes precisam ser conhecidos e alertados para aos usuários que fazem uso⁴. Extratos padronizados das espécies vegetais apresentam segurança quando usados dentro da faixa terapêutica. Por isso a importância de um acompanhamento de um profissional prescritor e evitar seu uso sem esse acompanhamento⁴. Quando comparados aos medicamentos alopáticos para tratamento de DA leve e moderada (rivastigmina, donepezil e galantamina), estes também apresentam efeitos colaterais tais como: náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, dispepsia e dor abdominal, oscilação da pressão arterial, síncope, arritmia e bradicardia e tonturas, cefaleia, agitação, insônia, câimbras e sudorese⁴.

Atualmente, percebe-se um desconhecimento entre os profissionais de saúde quanto a esta possibilidade terapêutica^{17,20,21}. Há ainda um descaso em relação à grande diversidade de tratamentos ainda não desenvolvidos, a partir das plantas existentes no território nacional e particularmente em relação à implantação desta terapêutica no SUS (Sistema Único de Saúde)^{17,20,21}. Ainda há falta de estudos suficientes para a comprovação da eficácia e segurança da utilização de plantas medicinais como forma de medicamento, que continuam a ser utilizadas com base no conhecimento popular. Esta terapêutica com fitoterápicos para DA, aumenta o acesso às populações carentes, afetadas por essa doença e que muitas vezes existe a falta do alopático disponíveis no SUS^{17,20,21}.

Ou seja, os fitoterápicos surgem como uma nova opção para os portadores da DA, visto que, eles melhoram a condição de vida dos pacientes, aliviando os sintomas da doença e até mesmo ajudando no retardo do Alzheimer^{17,20,21}.

CONCLUSÃO

Através dos resultados, podemos concluir que a fitoterapia realiza um papel importante e promissor no tratamento da Doença de Alzheimer, podendo minimizar e retardar seus sintomas, corroborando assim, para a melhoria da qualidade de vida do paciente. A DA vem crescendo nos últimos anos e formas de tratamento como os fitoterápicos devem ser mais pesquisados para ao menos favorecer a qualidade de vida de quem apresenta esta doença. A fitoterapia não descarta os medicamentos já padronizados para o tratamento da doença, porém ela vem agindo como complementar no tratamento da DA.

CONFLITO DE INTERESSE

Não houve qualquer conflito de interesse no trabalho realizado.

REFERÊNCIAS

1. Picon PD, Gadelha MI, Pordeus ARF (ED). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Alzheimer. Brasília:ANVISA;2013
2. Neto JS, Bezerra CRM, Fernandes NP, Medeiros RM, Nova ARMMV, Pinto DS. A fitoterapia no tratamento da doença de Alzheimer: uma terapêutica complementar.Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança – Dez. 2014;12(2):1-8.
3. Souza NF. O papel coadjuvante terapêutico da fitoterapia na doença de Alzheimer. Rev Bras Nutr Func 2015; 62:23-9.
4. Forlenza OV Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer.. Rev Psiquiatr. 2005; 32 (3): 137-148.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Portaria nº 1298, de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doenças de Alzheimer. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1298_21_11_2013.html
6. Nacu A, Hoerr R. Neuropsychiatric symptoms in dementia and the effects of *Ginkgo biloba* extract EGb 761® treatment: additional results from a 24-week randomized, placebo-controlled trial. J Clin Trials 2016; 8:1-6.
7. Simões CMO, Schenkel EP, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick. Farmacognosia do Produto Natural ao Medicamento.Porto Alegre (RS): Artmed Editora Ltda.2017
8. Trevisan MTS, Macedo FVV. Seleção de plantas com atividade anticolinesterase para tratamento da doença de Alzheimer. Quim Nova 2003;5:301-4.
9. Mukherjee PK, Venkatesan K, Mainak M. Houghton PJ. Acetylcholinesterase inhibitors from plants. Phytomedicine. 2007; 14: 289–300.
10. Sebastian R, Brown TL. Alzheimer’s Disease Prevention and Treatment Using Herbal Agents. J Anal Pharm Res 2016; 2:1-4.
11. Machado H, Nagen TJ, Peters VM, Fonseca CS, Oliveira TT. Flavonóides e seu potencial terapêutico. Bol Cent Biol Reprod 2008; 27;33-9.
12. Monte NL,Silva AO, Andrade ETS. A fitoterapia no tratamento da doença de Alzheimer: uma terapêutica complementar. Anais do V Congresso Internacional de Envelhecimento Humano, 2017, Campina Grande.
13. Alexandre RF,Bagatini F, Simões CMO. Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos a base de Ginkgo ou Ginseng. Rev Bras Farmacogn 2017; 1: 117-126.
14. Junior CV, Bolzani VS, Furlan M, Fraga CAM, Barreiro, EJ. Produtos naturais como candidatos a fármacos úteis no tratamento do Mal de Alzheimer. Quim Nova 2004; 27: 655-660.
15. Mahboubi M. Melissa officinalis and Rosmarinic acid in management of memory functions and Alzheimer disease. Asian Pac J Trop Biomed 2019;9:47-52.
16. Bruning MCR, Mosegui GBG, Vianna CMM. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu-Paraná: a visão dos profissionais de saúde. Cien Saude Colet 2012;17: 2675-85.
17. Stefânia PS, Simone SV, Raphael LNRS, Keila SCL, Antônio LSL. Óleos essenciais como inibidores da acetilcolinesterase. Rev Fitos 2012; 7(04): 259-266.
18. Baptista, F I, Henriques, AG, Silva AMS, Wiltfang J, & da Cruz e Silva OAB (2014). Flavonoids as Therapeutic Compounds Targeting Key Proteins Involved in Alzheimer’s Disease. ACS Chem Neurosci, 5(2), 83–92. doi:10.1021/cn400213r
19. Ourique AAB. Efeitos do Huperzine-A sobre o Desempenho de Memória e Comportamento Exploratório de Ratos em um Modelo de Doença de Alzheimer. Dissertação (Mestrado). Porto Alegre: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Ciências da Reabilitação. 2013.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº 26 de 13 de maio de 2014. Define as categorias de medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico. Disponível em 13 de julho de 2021: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf
21. Perry EK, Pickerin AT, Wang WW. Medical Plants and Alzheimer’s disease from ethnobotany to phytotherapy. Pharm Pharmacol. 1999; 51(5):527-34.

DOENÇA CELÍACA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA A PARTIR DE RELATOS DE CASOS

CELIAC DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW BASED ON CASE REPORTS

Danielle da Cunha Araújo¹; Maiany Alves Cisne¹; Galber Santos Oliveira Filho¹; Ananda Milena Martins Vasconcelos¹; Georgia Velozo Andrade Costa¹; Gabriela Bezerra Cassol¹; Maria Auxiliadora Silva Oliveira².

¹ Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Inta – UNINTA e membros da Liga Acadêmica de Embriologia Integrada a Histologia – LAEH1.

² Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Inta -UNINTA e membro da Liga Acadêmica de Embriologia Integrada a Histologia – LAEH2.

RESUMO:

Introdução: A doença celíaca é uma intolerância à ingestão de glúten, contido em cereais, em indivíduos geneticamente predispostos, caracterizada por um processo inflamatório que envolve a mucosa do intestino delgado, gerando a atrofia das vilosidades intestinais e uma variedade de manifestações clínicas. **Objetivo:** Este estudo objetivou realizar uma revisão sistemática acerca da doença celíaca, destacando as principais características clínicas dos pacientes advindos dos relatos de caso, identificando também outras doenças associadas, o estilo nutricional adotado, formas de diagnóstico e os sintomas mais frequentes informados pelos pacientes. **Metodologia:** A metodologia utilizada na pesquisa baseia-se em uma revisão sistemática a qual tem como intuito explorar a doença celíaca e analisar os principais impactos na qualidade de vida das pessoas afetadas por essa patologia. O levantamento de dados eletrônicos foi realizado nas bases de dados escolhidas nesta pesquisa, identificando um total de 36.479 referências relacionadas à doença celíaca (“celiacdisease”) das quais 56,25% eram provenientes da BVS, 14,5% do PUBMED, 0,75% foram encontradas na CAPES e 28,5% do Google Acadêmico, avaliando as seguintes variáveis: “sexo”, “idade”, “diagnóstico prévio”, “crise celíaca”, “evolução com dieta isenta de glúten” e “principais sintomas”. **Resultados:** Foram perceptíveis as repercussões clínicas que podem ser advindas do diagnóstico tardio da doença celíaca, que pode evoluir para uma crise celíaca, e para outras diversas patologias que podem estar associadas a essa enteropatia. **Conclusão:** Portanto, o estudo confirma a relevância dessa enteropatia e de sua prevenção, com intuito de mitigar sua incidência e evitar possíveis repercussões associadas ao diagnóstico tardio da doença.

Palavras-Chave: Doença celíaca; Enteropatia; Dieta Livre de Glúten

ABSTRACT:

Background: Celiac disease is an intolerance to gluten ingestion, contained in cereals, in genetically predisposed individuals, characterized by an inflammatory process involving the small intestine mucosa, causing atrophy of intestinal villi and a variety of clinical manifestations. **Aims:** This study aimed to conduct a systematic review of celiac disease, highlighting the main clinical characteristics of patients from case reports, also identifying other associated diseases, the adopted nutritional style, forms of diagnosis and the most frequent symptoms reported by patients. **Methods:** The methodology used in the research is based on a systematic review which aims to explore celiac disease and analyze the main impacts on the quality of life of people affected by this disease. The survey of electronic data was carried out in the databases chosen in this research, identifying a total of 36,479 references related to celiac disease (“celiac disease”), of which 56.25% came from the VHL, 14.5% from PUBMED, 0.75% were found in CAPES and 28.5% in Google Scholar, evaluating the following variables: “gender”, “age”, “previous diagnosis”, “celiac crisis”, “evolution with a gluten-free diet” and “main symptoms”. **Results:** The clinical repercussions that may result from the late diagnosis of celiac disease, which can progress to a celiac crisis, and to other various pathologies that may be associated with this enteropathy, were noticeable. **Conclusions:** Therefore, the study confirms the relevance of this enteropathy and its prevention, aiming to mitigate its incidence and avoid possible repercussions associated with late diagnosis of the disease.

Keywords: Celiac Disease; Enteropathy; Gluten-Free

INTRODUÇÃO:

A doença celíaca é uma intolerância à ingestão de glúten, contido em cereais como cevada, centeio, trigo e malte, em indivíduos geneticamente predispostos, caracterizada por um processo inflamatório que envolve a mucosa do intestino delgado, gerando a atrofia das vilosidades intestinais, má absorção e uma variedade de manifestações clínicas¹. Dessa forma, o diagnóstico tardio da doença celíaca acarreta uma vasta gama de complicações que prejudicam o bem-

-estar e a qualidade de vida dos pacientes².

Tal enteropatia foi descoberta em 1888, pelo pediatra britânico Samuel Gee, mas apenas no decorrer da década de 1940 o glúten foi reconhecido como o causador do transtorno e apenas no começo de 1950 o médico holandês criou a primeira dieta livre de glúten para pacientes com doença celíaca, a qual permanece sendo a única forma de tratamento disponível até hoje³. Ademais, é válido destacar que a doença celíaca pode se desenvolver de diferentes formas, que são diferenciadas por seus sintomas e onde eles ocorrem, geralmente dividido pela Classificação

de Marsh, método capaz de determinar o nível de lesão no intestino das pessoas afetadas⁴.

Nessa perspectiva, os sintomas se manifestam de forma diferente em cada pessoa, uma vez que intensidade, frequência e desenvolvimento também diferem entre cada paciente e de acordo com a idade⁵. Ademais, os sintomas associados ao distúrbio podem ser muitas vezes confundidos com síndrome do intestino irritável, constipação ou dispepsia, dessa forma, apenas testes diagnósticos podem confirmar a presença da doença celíaca⁶.

Nesse contexto, o objetivo do estudo empreendido foi realizar uma revisão sistemática acerca da doença celíaca, destacando as principais características clínicas dos pacientes advindos dos relatos de caso, dessa forma, identificando também outras doenças associadas, o estilo nutricional adotado, formas de diagnóstico e os sintomas mais frequentes informados pelos pacientes.

METODOLOGIA:

A metodologia utilizada na pesquisa discutida baseou-se em uma revisão sistemática a qual tem como intuito explorar a doença celíaca, também conhecida como enteropatia sensível ao glúten, e analisar os principais impactos na qualidade e expectativa de vida das pessoas afetadas por essa patologia.

Como fundamentação para o progresso da revisão em evidência foram usados relatos de caso por meio de materiais procedentes de bases de dados como: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), pelo portal periódico Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e pela base de dados do Google Acadêmico.

Ademais, a escolha dos descritores utilizados no desenvolvimento da pesquisa foi executada mediante busca no DECS (Descritores em Ciências da Saúde). Nas consultas os seguintes descritores, em língua portuguesa e inglesa, foram considerados: “doença celíaca”, “celiacdisease” e o operador booleano “AND” para conciliação dos descritores e termos usados para a localização das publica-

ções “relato de caso”.

Os critérios de inclusão contemplados para a seleção dos relatos de caso abrangeram artigos na língua portuguesa e inglesa, além de um período de busca de “2016 a 2021”, desse modo, essa revisão englobou cinco anos de pesquisa, baseada em pacientes com doença celíaca.

RESULTADOS:

Durante o processo de levantamento de dados eletrônicos realizado nas bases de dados escolhidas para utilização nesta pesquisa, foi identificado um total de 36.479 referências relacionadas à doença celíaca (“celiacdisease”) das quais 56,25% (20.522) eram provenientes da BVS, 14,5% (5.284) do PUBMED, 0,75% (273) foram encontradas na CAPES e 28,5% (10.400) do Google Acadêmico.

Com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão os números caíram drasticamente. Na BVS dos 20.522 resultados totais somente 2.964 foram publicados no período entre 2016 e 2021 e, destes, 2700 foram publicados nos idiomas português e inglês. Já na plataforma PUBMED do total de 5.284 publicações relacionadas ao tema estudado 2.278 se inseriam no período estipulado. Dos 273 artigos identificados no portal da CAPES 82 foram divulgados nos anos de 2016 a 2021 e 23 eram em português ou em inglês. No Google Acadêmico dos 10.400 artigos, somente 3.750 eram português e pertenciam ao período de 5 anos da data de publicação. Por fim, foram selecionados artigos que apresentavam relatos de caso, restando oito para análise (expostos no quadro 1).

Após a organização e estudo das referências analisadas viabilizou a seleção das variáveis: “sexo”, “idade”, “diagnóstico prévio”, “crise celíaca”, “evolução com dieta isenta de glúten” e “principais sintomas”. No quadro abaixo estão elencados os artigos que exibiam relatos de casos inseridos nas condições apresentadas.

Quadro 1: Compilação dos relatos de casos sobre doença celíaca a partir das variáveis analisadas.

Primeiro Autor/ano	Sexo	Idade	Diagnostico Prévio	Crise celíaca	Evolução com dieta isenta glúten	Principais sintomas
Ribeiro RV (2018)	Masculino	58	Sim	Sim	Sim	Emagrecimento e diarreia
Forrest EA (2018)	Feminino	43	Sim	Sim	Sim	Emagrecimento e diarreia
Hammami S (2018)	Feminino	28	Sim	Sim	---	Emagrecimento e diarreia

Pané A (2016)	Feminino	61	Não	Não	Sim	Emagrecimento e diarreia
Cansi J (2021)	Feminino	42	Sim	Sim	Sim	Dor generalizada, mas principalmente abdominal e diarreia
Barros MCA (2019)	Feminino	58	Não	Sim	Sim	Dor abdominal e diarreia
Fernandes ACA (2019)	Feminino	7	Sim	Sim	Sim	Dor, crescimento abdominal, astenia e diarreia
Rosario PW (2020)	Masculino	30	Sim	Sim	Sim	---

DISCUSSÃO:

No Quadro 1 verificou-se os artigos que apresentaram relatos de caso referentes à doença celíaca. Desse modo, evidenciou-se que a maioria dos pacientes eram do sexo feminino 75% com idades entre 7 e 61 anos e que os pacientes que conseguiram apresentar melhoras nos seus quadros sintomáticos, compartilharam entre si a evolução com dieta sem glúten. No entanto, com relação ao diagnóstico prévio e aos principais sintomas ocorreram variações nos resultados.

Com efeito, ao que concerne o predomínio do sexo feminino acometido com a doença celíaca (DC), é de fato um achado em comum com os estudos acerca do tema, as mulheres têm mais chances de serem diagnosticadas com DC do que os homens principalmente em idade reprodutiva⁷. Ademais, além da mulher acabar por muitas vezes sendo mais exposta ao contato com o glúten, haja vista que historicamente e culturalmente o comando da cozinha foi condicionado à mulher por uma ideologia patriarcal⁸, ela acaba por ter seus sintomas descredibilizados por se tratar de uma patologia com manifestações que em sua pluralidade não podem ser vistas⁹.

De fato, são ínfimas as aparições visíveis da doença celíaca, como é o caso da considerada exceção: dermatite herpetiforme, que pode ser um achado clínico visível à doença, mas em contrapartida são diversas as complicações que podem ser acarretadas por um diagnóstico tardio dessa enfermidade, e no caso das mulheres as consequências no contexto da fertilidade são uma importante preocupação, uma vez que fatores como amenorreia, período fértil mais curto e hipogonadismo são mais comuns em pacientes com doença celíaca¹⁰.

Em suma, a DC é caracterizada em sua forma clássica pela má absorção de alimentos do paciente acometido com essa patologia, desse modo, as mulheres acabam por perder nutrientes como zinco, selênio e ácido fólico¹¹, além das vitaminas, que são elementos que contribuem para o desenvolvimento de uma gravidez, suscitando assim em uma das razões para a dificuldades de algumas

mulheres em engravidar com a doença celíaca. Além disso, essa patologia não preocupa apenas no que tange à fertilidade, mas também ao período gestacional vivenciado para as pacientes com essa doença, já que, segundo estudos realizados¹², as mulheres com doença celíaca têm mais chances de apresentarem o período gestacional encurtado e ter o bebê afetado por essa enteropatia, mas assim como a própria etiologia da doença a qual possui razões multifatoriais, tais agravamentos também tem outras motivações, como a idade da materna.

No que concerne a faixa etária encontrada nos casos clínicos, foi possível observar uma heterogeneidade nas idades, uma vez que ocorreram achados no intervalo de 7 a 61 anos de idade, observando-se, no entanto, um predomínio de adultos (87,5%) em relação a crianças (12,5%), diferente do que se encontra na realidade, já que a porcentagem de crianças diagnosticadas com doença celíaca é maior do que a de adultos¹³. Sabe-se que essa enteropatia pode ser apresentada em qualquer idade¹⁴, mas que a quantidade de exposição ao glúten e o sistema imunológico do indivíduo podem acabar por influenciar no aparecimento dos sintomas¹⁵, e isso pode se correlacionar com o fato de as crianças serem as mais diagnosticadas no presente momento, já que elas entre seus 6 e 24 meses¹⁶ de vida são introduzidas a uma alimentação que, dependendo da sua predisposição para apresentar a sintomatologia a intolerância ao glúten, pode acabar por facilitar a diagnose.

Ademais, segundo a literatura¹⁶, na infância torna-se mais comum observar a forma típica da doença, que se configura como sintomas de diarreia crônica, perda de peso, distensão abdominal, vômitos, dificuldade no crescimento e entre outros. Tal apresentação favorece no diagnóstico médico, diferente do que já é encontrado nos adultos, os quais é mais comum uma variação sintomatológica, incitando em diagnósticos diferenciais dessa enteropatia e, dessa forma propiciando o desenvolvimento da crise celíaca em virtude de um diagnóstico e tratamentos tardios¹⁷, tornando-se assim para os pacientes adultos ainda mais difícil a vida com a doença celíaca.

Com efeito, ao analisar-se o diagnóstico prévio

dos 8 casos clínicos selecionados, apesar das diferenças na faixa etária, ficou evidente que prevaleceu casos de pacientes que foram previamente identificados com doença celíaca. Porém, também é possível observar pacientes femininas de 58 e de 61 anos que não foram diagnosticadas previamente com DC, configurando-se esses dois casos como explicações da realidade vivenciada por inúmeros adultos, como evidenciando em um estudo¹⁸ em que 77% dos casos foram classificados como tardio, já que, segundo Sdepanian et al¹⁹, se o diagnóstico for igual ou inferior a 24 meses após a apresentação dos sintomas é precoce e tardia se superior a 24 meses.

Como consequência dessa situação, diversas complicações podem ser associadas ao diagnóstico tardio da doença celíaca, como manifestações neurológicas, osteoporose, infertilidade, anemia, doenças linfoproliferativas e outras comorbidades²⁰ que podem ser relacionadas. Sob esse prisma, torna-se evidente a importância da capacitação de profissionais²¹ para que, apesar das diversas apresentações clínicas da doença, sejam capazes de contribuir para um diagnóstico e um tratamento precoce, com o intuito de auxiliar na qualidade de vida das pessoas acometidas com essa enteropatia. Afinal, apesar de existir o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Celíaca do Ministério da Saúde²², o qual preconiza o método padrão-ouro de diagnóstico, por meio da endoscopia digestiva alta com biópsia de intestino delgado associado ao exame histopatológico, ainda é necessário a análise clínica de qualidade do profissional de saúde para o êxito do diagnóstico e do tratamento dos pacientes.

Na tabela 1, dentre os 8 pacientes dos relatos, apenas 1 não foi acometido por uma crise celíaca, já os outros 7 apresentaram uma significativa crise celíaca, dessa forma, tendo 88% dos relatos de caso marcados por episódios de dores abdominais profundas e de diarreias, por exemplo. Na doença celíaca os sintomas podem começar em qualquer idade e o motivo dessa variação não é totalmente conhecido, podendo estar relacionado com a quantidade de glúten ingerido ou com a duração do aleitamento materno²³. Na maioria das vezes as informações sobre essa doença são escassas e pouco efetivas, uma vez que há muitos mais casos não diagnosticados em determinada população do que casos já comprovados, fato que dificulta ainda mais no tratamento dessa doença de intolerância ao glúten²⁴.

Desse modo, um fator relevante para obediência à dieta é o conhecimento do paciente em relação à doença e seu tratamento e, para isto, os profissionais de saúde têm a responsabilidade de esclarecê-los da forma mais detalhada possível para assim encaminhar os pacientes a um tratamento eficaz e efetivo²⁵. O diagnóstico da doença celíaca deve ser posto em prática em pacientes com diarreia crônica, má absorção, distensão abdominal e perda de peso, incluindo pacientes com intolerância à lactose grave e outras doenças que prejudicam a absorção como Síndrome do Intestino Irritável, tendo suspeita também em pacientes que apresentam anemia ferropriva ou que possuem deficiência de folato sem explicação definida²⁶.

A doença celíaca é um problema de ordem mundial em decorrência da sua alta prevalência, aproximadamente 1:100-300 pessoas em todo o mundo²⁷. De acordo com a tabela 1, 100% dos pacientes dos relatos clínicos avaliados evoluíram com uma dieta isenta de glúten como uma forma de tratamento, visando dessa forma uma alimentação capaz de não irritar a mucosa intestinal. O glúten ingerido por indivíduos geneticamente predispostos determina uma resposta inflamatória na mucosa do intestino, a transglutaminase tecidual, presente na mucosa intestinal, retira radicais amina das moléculas de glutamina do glúten transformando-os em ácido glutâmico²⁸. A formação desse complexo induz alterações fenotípicas em várias células envolvidas na resposta imune, responsável pelas alterações intestinais e sistêmicas da doença. No intestino pode ocorrer a atrofia das vilosidades intestinais e, consequentemente, má-absorção de nutrientes²⁹.

A importância de uma evolução com dieta glúten *free* tem sido largamente estudada pelo seu importante papel na doença celíaca, soma-se ainda a alergia ao trigo e a sensibilidade ao glúten não-celíaca que constituem as principais reações ao glúten mediadas pelo sistema imunológico. Essas condições são ocasionadas pelo consumo de glúten com alguma predisposição genética ou imunológica, o que corresponde na atualidade à estimativa de 10% da população³⁰. É válido afirmar que nos últimos anos houve expansão na industrialização de produtos sem glúten, com uma taxa de crescimento anual de 10,4%, de US \$ 4,63 bilhões gastos em 2015 para US \$ 7,59 bilhões esperados em 2020, visando ampliar as oportunidades de alimentação para aqueles que possuem intolerância a tal proteína³¹. Embora a adoção de uma dieta livre desse componente seja a estratégia de tratamento para as comorbidades associadas ao glúten, os benefícios dessa dieta para a população em geral ainda não estão evidentes.

Desse modo, ao avaliar os dados dos relatos clínicos, é notório que emagrecimento e diarreia são os principais sinais e sintomas expostos pelos pacientes, uma vez que 100% dos casos avaliados revelaram como reclamações dos pacientes tais sintomas. Ademais, há também o relato de dores generalizadas, principalmente dor abdominal, de crescimento abdominal e de astenia. Nessa perspectiva, existem pessoas com maior probabilidade de adquirir intolerância ao glúten, ou seja, grupos de alto risco, como pacientes com diabetes tipo 1 mellitus, tireoidite e pacientes com Síndrome de Down e parentes de primeiro grau dos celíacos. Uma triagem sorológica é recomendada para todos aqueles com alto risco para a doença celíaca³².

Apenas os sintomas e os sinais expostos pelos pacientes não são suficientes para estabelecer um diagnóstico eficaz e confiável da doença celíaca. É necessário também avaliar outros achados fisiopatológicos, baseando-se juntamente com os sintomas clínicos, como testes sorológicos e situação histopatológica do intestino delgado, por exemplo³³. O diagnóstico final deve sempre basear-se na biópsia do intestino delgado, a qual revela a mucosa anormal, com as vilosidades em variáveis graus de atrofia, hiperplasia das criptas glandulares e aumento de linfócitos

intraepiteliais³⁴. Portanto, o reconhecimento de doença celíaca como análise final deve ser feito com um conjunto de achados clínicos, avaliando todos os sintomas e os sinais juntamente com todos dos dados laboratoriais e histopatológicos encontrados nos exames, embora a doença celíaca ainda pode se apresentar com ausência de sintomas, sendo frequentemente diagnosticada em parentes de primeiro grau de pacientes celíacos, tal forma assintomática ocorre em crianças mais velhas e adultos³⁴.

Em suma, a apresentação clínica é variável, uma vez que existem pacientes assintomáticos ou apenas apresentam sinais de deficiência nutricional, embora outros possuam sintomas gastrointestinais significativos. Além disso, há uma diferenciação no que tange aos tipos de sintomas e as formas clínicas expressas nas crianças e nos adultos. A doença celíaca nas crianças é evidenciada após a introdução de cereais na dieta, por meio da incapacidade ganhar peso, de apatia, de anorexia, de palidez, de distensão abdominal e de presença de fezes amolecidas com cor de barro³⁵. Outrossim, nos achados clínicos dos adultos são comuns sintomas como cansaço, fraqueza e anorexia. Ademais, esteatorreia, deficiência de vitamina D e de cálcio, anemia, aftas e até mesmo fertilidade reduzida nos homens e nas mulheres são também sinais e sintomas bem evidentes em adultos com intolerância ao glúten³⁶.

Por fim, é válido destacar que cerca de 10% dos pacientes apresentam dermatite herpetiforme, caso haja um adieta rica em glúten pelo paciente intolerante, nos cotovelos, principalmente. A doença celíaca tem como complicações futuras, ou seja, como prognóstico, doença refratária, esprucolagênico, cânceres gastrointestinais e linfomas intestinais. Os linfomas intestinais afetam 6 a 8% dos pacientes com doença celíaca, geralmente se manifestando depois de 20 a 40 anos da doença³⁷. Dessa forma, mesmo que a adesão de uma dieta sem glúten reduza de modo significativo o risco de neoplasias, tal doença ainda pode desenvolver novamente sintomas quanto à intolerância ao glúten. Porém, as pessoas em uma dieta livre de glúten sentem-se bem por um longo período³⁶.

CONCLUSÃO:

Perante o exposto é explicitado a gravidade da doença celíaca e suas repercussões na vida dos indivíduos afetados por essa doença. No que concerne as variáveis constatou-se que em a grande maioria foram pacientes do sexo feminino e apesar da idade ainda não ser um fator em comum, já que ocorreu significativa variação da faixa etária, foi possível ainda assim observar que nos casos encontrados, destacou-se adultos, o que entrou em contraste com os demais estudos em que as crianças predominam, mas essas divergências se devem, sobretudo, aos diversos fatores que estão atrelados a aparição da doença, como o sistema imune e o tempo de exposição ao glúten.

Outrossim, evidencia-se a importância do diagnóstico prévio nas repercussões clínicas dos pacientes, pois apesar de prevalecer no trabalho casos com diagnós-

tico prévio confirmado, ainda não é possível evidenciar se essa brevidade advém de alguma crise celíaca, uma vez que essa doença pode evoluir de forma silenciosa durante anos e com sintomatologia que pode ser atribuída a outras enteropatias, incitando assim a importância do treinamento médico no que se refere ao diagnóstico prévio. E em sinergia com esse diagnóstico, mostrou-se que a crise celíaca se torna cada vez mais comum quando se ocorre a demora do tratamento e de uma alimentação apropriada.

Dessa forma, evidenciou-se o impacto da dieta isenta de glúten na vida dos pacientes, pois embora ocorra significativamente melhora, é uma mudança abrupta na vida dos pacientes e que é necessário a contribuição de outras pessoas, como os próprios familiares para suscitar na facilidade dessa transformação alimentar tão importante.

Ademais, no quesito de implicações à saúde e à qualidade de vida das pessoas acometidas com essa enfermidade, uma vez que essa patologia pode acometer desde a epiderme até o sistema reprodutor das vítimas dessa doença. Além dos mais comuns, como evidenciados nos casos em que as sintomatologias do tipo desintéria, emagrecimento e dor abdominal que se destacaram por ocorrer de forma gástrica, já que se trata de uma enteropatia que afeta as microvilosidades intestinais.

Em suma, é crucial alertar a população acerca da doença celíaca mediante de ações de promoção à saúde executadas por profissionais e até estudantes da área, como também comprovar que as leis vigentes sejam cumpridas, em favor de mitigar sua ocorrência na sociedade.

REFERENCIAS:

1. Silva TSG, Furlanetto TW. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. *Rev Assoc Med Bras.* 56 (1) • 2010 .doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000100027>
2. Fernandes IBR, Costa CM da, Oliveira CF de, Soares FAM, Miranda GM, Silva LG de M, Sousa LGT de, Oliveira MM de, Novacki RAL, Gardone DS. Doença celíaca: repercussões do diagnóstico tardio. *REAC [Internet].* 20jul.2021 [citado 27jul.2021];30:e8361. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/cientifico/article/view/8361>
3. Conselho Nacional de Saúde. Doença celíaca merece atenção do CNS. Brasília, 05 de junho de 2012. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2012/05_jun_doenca_celiaca.html
4. Butwicka A, Lichtenstein P, Frisén L, Almqvist C, Larsson H, Ludvigsson JF. Celiac Disease Is Associated with Childhood Psychiatric Disorders: A Population-Based Study. *J Pediatr.* 2017 May;184:87-93.e1.
5. Bul V, Slesman B, Boulay B. Celiac Disease Presenting as Profound Diarrhea and Weight Loss – A Celiac Crisis. *Am J Case Rep.* 2016 Aug5;17:559-61.
6. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019 Jul

- 23;17(1):142.
7. Talavera JIR, Parrill AM, Elsayad C, Fogel J, Riggs JC, Peng B. The association between ectopic pregnancy and inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, and celiac disease: A systematic review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 May;47(5):1601-1609. doi: 10.1111/jog.14705.
 8. Ferreira JW, Wayne LS. A cozinha das mulheres. *Rev. Espacial* [Internet]. 14º de outubro de 2018 [citado 18º de agosto de 2021];13(01):107-26. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/espacialidades/articulo/view/17598>
 9. Crucinsky J, Damião J, e Castro IR. Fragilidades no cuidado em saúde às pessoas com desordens relacionadas ao glúten. *Cadernos de Saúde Pública* [online]. v. 37, n. 2 [Acessado 18 Agosto 2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00244219>.
 10. Glimberg I, Haggård L, Lebwahl B, Green PHR, Ludvigsson JF. The prevalence of celiac disease in women with infertility-A systematic review with meta-analysis. *Reprod Med Biol.* 2021 Mar 22;20(2):224-233. doi: 10.1002/rmb2.12374.
 11. Machado APSL, Silva LR, Lopes FOA et al. Doença celíaca materna e baixo peso ao nascer. *Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Elsevier.* 2016. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2016.11.003>
 12. Badeghiesh A, Baghlaif H, Raina J, Suarathana E, Tulandi T. Pregnancy, delivery, and neonatal outcomes among women with celiac disease. *Elsevier.* May 2020. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2020.02.016>
 13. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, Kelly CP, Ahuja V, and Makharia GK. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018; 16:823–836. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>
 14. Thomas P C, Tighe M P, Beattie R M. Coeliac disease in children *BMJ* 2018; 363 :k3932 doi:10.1136/bmj.k3932
 15. Imam MH, Ghazzawi Y, Murray JA, Absah I. Is it necessary to assess for fat-soluble vitamin deficiencies in pediatric patients with newly diagnosed celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Aug;59(2):225-8. doi: 10.1097/MPG.0000000000000368.
 16. Monteiro E; Baptista N ;Faria A; Loureiro H. Deficiência de vitamina D em crianças com doença celíaca. *Acta Portuguesa de Nutrição* 19 (2019) 56-59. <http://dx.doi.org/10.21011/apn.2019.1910>
 17. Albuquerque IL. Manifestações clínicas, laboratoriais e histológicas da doença celíaca: relato de caso. *Revista de Patologia do Tocantins* 2020. <https://doi.org/10.20873/ufp.2446-6492.2020v7n1p94>
 18. Santos AS, Ribeiro CSG. Percepções de doentes celíacos sobre as consequências clínicas sociais de um possível diagnóstico tardio na doença celíaca. *Demetra.* Rio de Janeiro. Mar 2019. DOI: 10.12957/demetra.2019.33310
 19. Sdepanian VL, Morais MB, Fagundes-Neto U. Doença celíaca: características clínicas e métodos utilizados no diagnóstico de pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil. *J. Pediatr.* (Rio J.) [Internet]. 2001 Apr [cited 2017 Aug. 15]; 77(2): 131-138. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572001000200014&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572001000200014>
 20. Fernandes IBR, Costa CM, Oliveira CF et al. Doença celíaca: repercussões do diagnóstico tardio. *Revista Eletrônica Acervo Científico.* Vol.30.2021. DOI: <https://doi.org/10.25248/REAC.e8361.2021>
 21. Rodrigo L. Celiac disease: a common unrecognized health problem with a very delayed diagnosis. *Medicina (Kaunas).* 2020 Jan;56(1):9. Doi: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fmedicina56010009>
 22. Ministério da Saúde. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Doença Celíaca.* Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
 23. Araújo HMC, Araújo WMC, Botelho RBA, Zandonadi RP. Doença celíaca, hábitos e práticas alimentares e qualidade de vida- Celiac disease, eating habits and practices and life quality of life. *Rev. Nutr.* 23 (3) • Jun 2010 • <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000300014>
 24. Schulthais I. Doença celíaca: Epidemiologia, diagnóstico e tratamento- Outubro. 2019. Disponível em: <https://www.sanarmed.com/doenca-celiaca-epidemiologia-diagnostico-e-tratamento-colunistas>
 25. Campos CGP, Mendoza ADS, Rinaldi ECA, Skupien SV. DOENÇA CELÍACA E O CONHECIMENTO DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE DA ATENÇÃO PRIMÁRIA- *sease and knowledge of primary care health professionals. REV. SAÚDE PÚBLICA PARANÁ.* 1(2): 54-62, DEZ. 17, 2018.
 26. Deus ESG. **DOENÇA CELÍACA (DC) – Diagnóstico, tratamento, hábitos e práticas alimentares.** *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento.* Ano 04, Ed. 01, Vol. 04, pp. 37-49 Janeiro de 2019. ISSN:2448-0959
 27. Magalhães JP, Oliveira MS, Monteiro MAM, Schaefer MA, Garcia MAVT. Riscos de contaminação por glúten em um restaurante universitário com preparações para indivíduos celíacos: um estudo de caso. *Nutr Clín Diet Hosp.* 2017; 37(1):165-70
 28. Liu SM, Valladares P, Resende G, Bahia M, Penna FJ, Ferreira AR, Priscila Menezes Ferri Liu PMF, Adao Soares Antunes Neto ADS, Leandro Ricardo de Aquino Santos LRA, Glauber Coutinho Eliazar GC, Júnior MAFA. Doença celíaca Celiac disease -
 29. Santos DRD, Machado APL, Silva LR. Doença Celíaca. *In: Carvalho E, Silva LR, Ferreira CT. Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria.* Barueri-SP: Manole; 2012. p. 359-405.
 30. Henriques HKF. Efeitos de dietas com e sem glúten

sobre os dados antropométricos e dietéticos de mulheres eutróficas saudáveis.. Escola de Enfermagem Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2018

31. Kim HS, Demyen MF, Mathew J, Kothari N, Feurdean M, Ahlawat SK. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk in Gluten-Free Followers Without Celiac Disease in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2014. *Digestive diseases and sciences*. 2017
32. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Mich Dent Assoc*. 2011;93:42-46
33. Krzywicka B et al. Celiac Disease and Its Impact on the Oral Health Status – Review of the literature. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23(5):675-81.
34. Majorana A, Bardellini E, Ravelli A, et al. Implications of gluten exposure period, CD clinical forms, and HLA typing in the association between celiac disease and dental enamel defects in children. A case-control study. *Int J Paediatr Dent* 2010; 20(2):119-124.
35. Júnior ARR. Manual MSD - Doença celíaca (Enteropatia a glúten). MD, The Medical City, Pasig City, Philippines. Outubro 2019.
36. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, et al : Incidence of malignancies in diagnosed celiac patients: A population-based estimate. *Am J Gastroenterol* 109(9):1471–1477, 2014. doi: 10.1038/ajg.2014.194

ESTRATÉGIA DE CENTRALIZAÇÃO DE DESCARTE DE MEDICAMENTOS VENCIDOS EM TERESÓPOLIS – RJ

STRATEGY TO CENTRALIZE THE DISPOSAL OF EXPIRED MEDICINE

IN TERESOPOLIS – RJ

Thatiana Lisboa Pereira¹; Eduardo Vieira Lima¹; Vitória Dorneles Dias da Silva¹; Débora Passos da Silva Jones²

¹ Discente do curso de graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos

² Docente do curso de graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos

thatianalisboa@outlook.com

RESUMO

Introdução: Os fármacos tem papel fundamental na sociedade atual. O grande consumo desses produtos acarreta também em altas quantidade de descarte, chegando a 30 mil toneladas por ano no Brasil. O destino incorreto gera danos ambientais e à saúde da população. Diversos estudos apontam como principal meio de descarte o lixo doméstico, seguido da rede de esgoto e é evidente que não estão disponíveis locais de descarte para toda a população, o que gera utilização de destinos inadequados. O presente grupo já iniciou uma estratégia de coleta desses resíduos no Ambulatório UNIFESO, em Teresópolis – RJ, com posterior ampliação para três unidades básicas de saúde, em que foi evidenciada a necessidade de expansão e melhorias do projeto. **Objetivo:** Apresentar à comunidade científica o prosseguimento do projeto de descarte de medicamentos em fase de expansão no município de Teresópolis – RJ. **Métodos:** A estratégia visa parcerias com o Centro de Ciências da Saúde do UNIFESO, para custeio, e com Unidades básicas de saúde do município para implementação da rede. Para a divulgação dos dados para a população, usaremos a estratégia de “panfletagem digital”, com informações através de aplicativos de mensagens, o que é viável durante o atual período de pandemia. **Resultados e discussão:** Já foram realizadas parcerias com três unidades, também foi realizada uma coleta, a partir da qual podemos ver as melhorias a serem feitas nos polos já implantados. Além disso, temos o material para as próximas três unidades, estando em fase de pactuação. **Conclusão:** Esperamos reduzir o impacto ambiental, oportunizar locais e conhecimento à população quanto ao descarte. Haverá ampliação nos próximos meses para mais 6 unidades. Aspiramos que os leitores também participem dessa mobilização em prol de toda a sociedade.

Palavras-chave: Medicamentos; eliminação de resíduos; contaminação ambiental.

ABSTRACT

Background: Medicines are fundamental in today's society. The large consumption of these products also entails high amounts of disposal, reaching 30,000 tons per year in Brazil. The incorrect destination causes environmental damage and health problems to the population. Several studies point to household waste as the main means of disposal, followed by the sewage system. It is evident the correct disposal is not available for the people, which leads to the use of inappropriate destinations. This group has already started a strategy for collecting these wastes at the UNIFESO Ambulatory, in Teresópolis – Rio de Janeiro - Brazil, with subsequent expansion to three basic health units that showed the need for expansion and improvement of the project, which was highlighted. **Objective:** Show the scientific community the continuation of the medicine disposal project in the city of Teresópolis – Rio de Janeiro – Brazil. **Methodology:** The strategy seeks partnerships with the UNIFESO Health Sciences Center for financing, and with Basic Health Units to implement the network. For the data dissemination, it will use the strategy of “digital pamphlet”, with information through messaging applications, which is possible during the current pandemic period. **Results and discussion:** Partnerships with three units have already been established, a collection was also carried out, therefore, we can see the improvements made in the poles already implemented. In addition, we have the material for the next three units, which is being agreed upon. **Conclusions:** We hope to reduce the environmental impact, create opportunities for sites and provide the population with knowledge about disposal. There will be expansion in the coming months for another 6 units. We hope the readers will also participate in this mobilization for the benefit of society as a whole.

Keywords: Medicines; waste disposal; environmental contamination.

INTRODUÇÃO

Os fármacos são fundamentais para o tratamento de doenças e melhora da qualidade de vida da população, obtendo, portanto, incontestável relevância na sociedade. Entretanto, o uso irracional de medicamentos representa hoje um desafio para a saúde pública e ambiental. A utilização

indevida de fármacos baseia-se na sua fácil aquisição, na reutilização de prescrições e na cultura da automedicação; gerando um excesso de medicamentos nas residências da população - as chamadas farmácias caseiras. Nas farmácias caseiras, os medicamentos são armazenados de forma indevida e são descartados inadequadamente. (SILVA et

al., 2015; CRUZ et al., 2017; MARTINS et al., 2017)

CONSTANTINO et al. (2020), em revisão sistematizada, observaram que vários motivos levam ao estoque de medicamentos em domicílio. Dentre esses encontram-se: possibilidade de utilizar os medicamentos no futuro, sobra de tratamento já feito, falta de adesão ao tratamento, a aquisição dos medicamentos sem receita médica, além de recebimento de amostras grátis. Associado a isso, a automedicação trás especial risco para a população, visto que muitos medicamentos são potencialmente tóxicos. No Brasil, ainda não existe uma política específica de cunho nacional sobre o descarte de medicamentos da população e o seu manejo correto no meio ambiente, sendo escasso o número de incineradores e aterros sanitários adequados para o tratamento dessas substâncias. (MARQUES e XAVIER, 2019; MEDEIROS et al., 2011)

A falta de uma regulamentação a nível nacional e de campanhas educacionais por parte do governo levam ao descarte de 30 mil toneladas de medicamentos pelos brasileiros. (SANTOS et al., 2016)

É válido lembrar que a regulação existente é válida para unidades de saúde e não para a população em geral – sob a Lei Federal 12.305 de 2010. Assim, esses produtos são descartados pela população no lixo doméstico e na rede de esgoto, contaminando solo, corpos de água e atmosfera; conseqüentemente, estes poluentes afetam a saúde da população que dependem e tem contato direto com os meios já citados. (SILVA et al., 2015; MARTINS et al., 2017; MARQUES e XAVIER, 2019; CONSTANTINO et al., 2020)

CONSTANTINO et al. (2020) observaram que os principais destinos do descarte de medicamentos nos domicílios foram: lixo de casa comum, solo, esgoto, descarte por fogo e a devolução para unidades de saúde. Esses destinos, em especial o solo, esgoto e o lixo comum, trazem especial risco para a saúde humana, biodiversidade e integridade ambiental, visto que causa efeitos não desejáveis e irreversíveis no meio ambiente.

Os locais para o descarte de medicamentos variam muito de cidade para cidade. Os locais que são considerados adequados para o dispensamento são redes de farmácia, unidades de saúde (postos e hospitais) e supermercados que tenham convenio com uma rede de coleta desses resíduos. Existe um site que mostra uma relação de locais para dispensamento de medicações - www.descarte-consciente.com.br – e, é possível observar nesse site que há uma grande diferença de cidade pra cidade, em que há várias que não tem disponibilidade de polos para o descarte correto. (RAMOS et al. 2017)

Os fármacos no solo e na água podem gerar subprodutos tóxicos e de difícil decomposição, com potencial teratogênico, carcinogênico e mutagênico em humanos e animais de forma geral. Já a destruição por fogo, pode liberar gases poluentes tóxicos. Essa poluição silenciosa, leva a outros riscos, como o descarte de antibióticos em rios está levando ao aparecimento de bactérias resistentes que podem infectar o ser humano, além de hormônios liberados em rios (como o 17-estradiol) que estão causando

efeminação em peixes. (SANTOS et al., 2016; ALMEIDA et al. 2019; CONSTANTINO et al. 2020)

Os medicamentos descartados de forma indevida também representam perigo para crianças e populações vulneráveis que podem reutilizá-los, aumentando o número de atendimentos e internações hospitalares devido a intoxicação (SANTOS et al., 2016; CRUZ et al., 2017) Esse contexto, corrobora com a importância do profissional de saúde para a mudança dessa temática, incluindo quando ainda em sua formação. (ALMEIDA et al., 2019; CONSTANTINO et al., 2020)

Para cumprir com esse importante cargo deste profissional, nos anos letivos de 2018 e 2019, os estudantes de Medicina da monitoria do Núcleo de Estudos, Diagnósticos e Ações em Saúde do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO – estabeleceram um projeto de extensão que objetivou avaliar a real situação acerca dos locais de descarte de medicamentos e estabelecer uma intervenção para minimizar o descarte em locais inadequados no município de Teresópolis. Para tal, foi feita uma interação dialogada no Ambulatório UNIFESO, composta por questionário e ações educativas sobre o correto manejo e descarte de medicamentos. Nessa interação, foram obtidos dados alarmantes sobre o descarte de medicamentos. Nesse estudo, 66,7% das pessoas descartavam seus medicamentos no lixo comum, 2,4% nas plantas e 7,1% no vaso sanitário. (PEREIRA et al., 2018)

Ademais, foi instalado um dispensador de medicamentos no Ambulatório UNIFESO (quando localizado no bairro Bom Retiro), com espaço apropriado para descarte do medicamento e da embalagem, assim como pôster descritivo acerca do tema. (PEREIRA et al., 2018).

Porém, a observação de políticas internacionais para coleta e descarte de medicamentos mostrou que apenas a instalação de local apropriado para o descarte aberto à população não é tão eficaz quanto a combinação dessa ação com as políticas de educação para a população, gerando mudança de hábitos no dia-a-dia, para a prática correta de guarda de descarte de medicamentos. (CONSTANTINO et al., 2020) Pensando nisso, acredita-se que a orientação correta para os pacientes para não se automedicarem e a orientação correta para os profissionais de saúde prescreverem a dose correta e posteriormente venderem a dose fracionada corretamente, podem ser importantes para a prevenção de intoxicações por medicamentos. (CONSTANTINO et al., 2020)

Prosseguindo nossa proposta inicial, seguimos com a ampliação da rede de descarte de medicamentos para mais Unidades Básicas de Saúde do município de Teresópolis, que realizamos atendimento de forma muito mais abrangente do que apenas a unidade ambulatorial. Assim, muitas pessoas que não tem necessidade de frequentar o Ambulatório, mas que frequentam a Unidade Básica, podem conhecer o projeto, serem educadas sobre a necessidade de um descarte correto e uso consciente e esclarecidas sobre os riscos que o descarte inadequado gera, começando a descartar seus medicamentos no local apropriado, reduzindo muito a contaminação ambiental e o

impacto geral gerado pelo descarte inadequado.

A ampliação do projeto faz o impacto social já obtido até o momento com o polo do Ambulatório e três unidades básicas abranger uma maior área. Além disso, um dos pontos importantes é a desinformação sobre o tema, visto que a maioria das pessoas abordadas no projeto inicial não sabia qual a destinação e cem por cento dos entrevistados ao final da interação já tinham noções básicas e suficientes sobre o descarte das drogas.

OBJETIVOS

Objetivo geral

O objetivo é apresentar à comunidade científica o prosseguimento do projeto “ESTRATÉGIA DE CENTRALIZAÇÃO DE DESCARTE DE MEDICAMENTOS VENCIDOS EM TERESÓPOLIS – RJ” em fase de expansão.

Objetivos secundários

- Expor as etapas do projeto
- Apresentar as parcerias já realizadas
- Descrever dificuldades do processo
- Discorrer sobre as perspectivas futuras do projeto

METODOLOGIA

A estratégia tem como base a pactuação com unidades básicas de saúde do município de Teresópolis uma logística de coleta de resíduos medicamentosos para correta destinação. Para isto, a ideia inicial foi utilizar como unidade satélite o ambulatório do UNIFESO, local o qual já havia sido implantado um polo, mas com a mudança de endereço, passamos a utilizar o Hospital das Clínicas de Teresópolis como unidade receptora.

Para tal fim, entraremos em contato com os gestores da unidade para apresentação do projeto, avaliação do local disponível para implantação – e consequente compra adequada de material –, nomeação de um profissional local responsável por zelar pelo equipamento. A logística de transporte até o ambulatório ficou a cargo de carro próprio do UNIFESO, através de parceria com o Centro de Ciências da Saúde (CCS).

Então, será obtido o material para o descarte através de parcerias com as unidades e o UNIFESO. Das unidades espera-se apenas as sacolas plásticas que já fazem parte do material de limpeza (em torno de 6/ano). Já o custeio mais oneroso (todo restante do material que é citado abaixo) será feito pela UNIFESO, através de parceria firmada com o NDS – Núcleo de Estudos, Diagnósticos e Ações em Saúde. Coloco ainda que o projeto inicial surgiu junto ao NDS e já teve essa via de orçamentária. O material compreende para cada unidade: 2 lixeiras, uma para coleta dos remédios e outra para suas embalagens (que se trata de lixo comum, para que não seja gerado um excesso de dejetos e, assim, reduza-se o valor final do descarte), sacolas de lixo comum, ganchos/preços conforme for ne-

cessário em cada local e banner explicativo com os riscos do descarte incorreto e aquisição excessiva de remédios. Antes mesmo da instalação, os profissionais da unidade em questão serão orientados a instruir os pacientes como utilizar o dispensador e aquisição consciente.

Já com instalação, haverá uma conversa com os pacientes presentes no momento tanto quanto ao uso, como com a aquisição indevida de remédios, gerando as “farmácias caseiras” que são, em grande parte, a fonte deste descarte. Um exemplo a ser utilizado é que o indivíduo não precisa comprar uma cartela inteira de remédio de dor de cabeça quando tem uma. Além do contato direto, obteremos a partir do sistema o número de telefones de usuários da unidade para enviar um panfleto online, explicando a finalidade do projeto e como usar. A panfletagem digital foi pensada como melhor alternativa para ter um alcance maior, para além dos usuários que ainda frequentam, além de evitar a confecção de material descartável, que corrobora para maior impacto ambiental. As vias utilizadas serão aplicativos de mensagens online.

Será mantido contato com pessoa encarregada da unidade para que caso haja pouca adesão ao descarte, seja feita uma estratégia de maior impacto de disseminação no hábito pela comunidade. Serão feitas pesagens periódicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O projeto “Estratégia de centralização de descarte de medicamentos vencidos em Teresópolis” tem como meta a parceria com 9 unidades de saúde no período de um ano. Até o momento desta submissão, as parcerias firmadas foram com três Unidades Básicas de Saúde (UBS) dos bairros de Vieira, da Fazenda Ermitage e do Alto.

Foto 1: Dispensadores instalados na Unidade do Alto



Fonte: Fotos disponibilizadas pelo autor.

Foto 2: Pactuação com os funcionários da UBSna Unidade do Alto



Fonte: Fotos disponibilizadas pelo autor.

O bairro de Vieira é uma região rural, com difícil acesso aos serviços prestados no distrito central da cidade. É o último bairro antes da cidade vizinha de Nova Friburgo, mas que também tem área urbana distante. Já a Fazenda Ermitage é localizada em uma área onde foram construídas casas populares devido a tragédia da Região Serrana de 2011, tem uma abrangência muito grande e reúne pessoas que vieram dos mais diferentes bairros e tem contato com toda a cidade. Tem uma população diversificada, em geral de baixa renda e com pouco acesso à informação. O bairro Alto é onde localiza-se nossa instituição e achamos de interesse atender o público local como partida do projeto.

No momento da submissão deste trabalho, as três unidades citadas já receberam o material, como visto nas imagens de 1 a 6. A unidade de Vieira recebeu o material dia 08/10/2020, já a do Alto e Fazenda Ermitage, 14/10/2020.

Foto 3: Dispensadores instalados na Unidade de Vieira



Fonte: Fotos disponibilizadas pelo autor.

Foto 4: Pactuação com os funcionários da UBS de Vieirana Unidade de Vieira



Fonte: Fotos disponibilizadas pelo autor.

Foto 5: Dispensadores instalados na Unidade Fazenda Ermitage



Fonte: Fotos disponibilizadas pelo autor.

Foto 6: Pactuação com os funcionários da UBSna Unidade FazendaErmitage



Fonte: Fotos disponibilizadas pelo autor.

Desde o começo do projeto, mudanças tiveram que ser realizadas para o prosseguimento. O Ambulatório UNIFESO mudou de endereço e desde então não utilizamos o tal como unidade satélite, mas sim o Hospital das Clínicas de Teresópolis. (HCT). Também, tivemos dificuldade de obtenção do carro da FESO para recolher os materiais, mesmo com a solicitação ao CCS, conforme acordado inicialmente. Dessa forma, os alunos participantes fizeram esse transporte inicial.

Em relação a cada unidade, no Alto, a coleta teve de ser precoce, pois foram jogados medicamentos líquidos, ocasionando odor. Na oportunidade da coleta, foram reco-

lhidos 400g de medicamentos de diversos tipos. Quanto ao local de descarte de embalagens, foi utilizado como lixo comum e descartado, não possibilitando a avaliação dos tipos. A panfletagem virtual seria realizada em 2020, mas obtemos dificuldades de implementação na unidade. Diferentemente das outras unidades, não havia uma estrutura já feita para a divulgação dos dados e estamos estruturando uma estratégia para fazer uma divulgação de grande alcance no local.

Em Fazenda Ermitage, logo na instalação, foirelatado dificuldades na aquisição de sacolas plásticas e estamos buscando ampliar a parceria com o CCS, visando a aquisição das sacolas para esta unidade. Também, tivemos como principal dificuldade o contato com a unidade. A enfermeira que ficou responsável ficou meses sem dar um retorno do projeto. Recentemente conseguimos o contato com o novo responsável da unidade e vamos dar prosseguimentos ao projeto no local. O local contava com uma rede de distribuição de dados que possibilitou uma forma rápida de realizar a panfletagem digital, em que apenas pelo envio ao responsável, o recado foi passado a todos os grupos de condomínio do local, com um alcance de em torno 1000 pessoas.

Em Vieira, foram recolhidos 560g de medicamentos. Um problema no local foi que com a pandemia, a unidade deixou de usar os espaços internos para pacientes e deixou os dispensadores do lado de fora. Com isso, os equipamentos foram hostilizados. Os responsáveis decidiram, então, deixar o dispensador guardado até o fim da pandemia, onde será instalado em local adequado na área interna. De qualquer forma, foi a unidade com maior adesão tanto dos profissionais, como dos pacientes. Outro ponto, é que a médica orientada na época saiu da unidade, sendo necessário, assim, nova conversa com o médico – que acaba sendo o principal divulgador durante as consultas. Também não foi possível analisar o tipo de droga descartada. Em Vieira, a rede de divulgação utilizada foram grupos que uma loja local fez e disponibilizou como espaço para nossa divulgação, com um alcance em torno de 600 pessoas.

Através da conversa com os profissionais das unidades, percebemos que o contato com os usuários, além de levar informação a estes, tem grande potencial de informação para outros nichos do município, através do compartilhamento do público inicial. Dessa forma, resolvemos incluir nas informações publicadas a sugestão de compartilhar para outros contatos, contando com a certificação de informações confiáveis, oriundas diretamente da equipe de saúde local e UNIFESO.

Para os próximos meses, pretendemos manter o método de abordagem com as unidades, que se mostrou eficaz. Obtemos, recentemente, o material para mais três unidades de saúde e estamos em fase de pactuação. Acrescentaremos de antemão a necessidade das sacolas plásticas para todas unidades. Deixamos de lado a meta da análise de embalagens, pelos eventos citados.

CONCLUSÃO

Esperamos com esse projeto reduzir o impacto ambiental do descarte incorreto e também os custos pessoais e públicos, pela aquisição e não utilização de remédios. A avaliação da redução do impacto ambiental será feita através da pesagem mencionada periodicamente. Apesar de um volume maior de resíduos representar menos impacto, esperamos com a estratégia de conscientização que esse número não tenda a crescer, pela conscientização do consumo correto diretamente pelos alunos e pelos profissionais de saúde orientados. Em que, a aquisição em quantidade adequada tenda a não gerar resíduos.

Nos próximos meses, mais unidades serão adicionadas à estratégia. Vamos melhorar a interação, a partir da experiência obtida e melhorias a serem feitas. Além de apresentar à comunidade científica, esperamos que este trabalho conscientize os leitores e apresente opções para a escolha correta na destinação desse material em prol de toda sociedade.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, Amanda Andrade et al. Descarte inadequado de medicamentos vencidos: efeitos nocivos para a saúde e para a população. *Revista Saúde e Meio Ambiente, Três Lagoas*, v. 9, n.2, pp. 155-162, 2019
2. CONSTANTINO, Viviane Macedo et al. Estoque e descarte de medicamentos no domicílio: uma revisão sistemática. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p. 585-594, Fev. 2020
3. CRUZ, Maria Jesus Barreto et al. Estoque doméstico e uso de medicamentos por crianças no Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, Brasil. *Saúde em Debate* [online]. 2017, v. 41, n. 114 [Acessado 18 fevereiro 2020], pp. 836-847.
4. MARQUES, Ronualdo & Xavier, Claudia & C.R, XAVIER. Social and environmental responsibility from the use and discard of medicines. *International Journal of Development* [Acessado em 09 de setembro de 2019]
5. MARTINS, Rand Randall et al. Prevalence and risk factors of inadequate medicine home storage: a community-based study. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, v. 51, 95, 2017. Rodas de Conversa. Fundação Educacional Serra dos Órgãos. Teresópolis, 2018.
6. RAMOS, Hayssa Moraes Pintel et al. Descarte de medicamentos: uma reflexão sobre os possíveis riscos sanitários e ambientais. *Ambient. soc.*, São Paulo, v.20, n.4, p.145-168, Dezembro.2017
7. SILVA, Camila Joyce Alves da et al. Descarte consciente de medicamentos: uma responsabilidade compartilhada. *Ciências biológicas e da saúde, Recife*, v. 2, n. 2, p. 21-30, Dezembro 2015.
8. SOUZA, Adenícia Custódia Silva et al.. Descarte de resíduos infectantes: informações demonstradas e ações praticadas por estudantes de enfermagem e medicina. *Revista eletrônica de enfermagem*; 17(1): 124-130, 2015.
9. PEREIRA, Thatiana Lisboa et al., Descarte inadequado de medicamentos, um problema disseminado. III Congresso Acadêmico Científico do UNIFESO - CONFESO. Vol. II. Anais. Rodas de Conversa. Fundação Educacional Serra dos Órgãos. Teresópolis, 2018.

CORRELAÇÕES CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS ENTRE ANOSMIA E COVID-19

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CORRELATIONS BETWEEN ANOSMIA AND COVID-19

Jessica Castelo Branco de Vasconcellos, Agustín Miguel Rodrigues de Lima, Annita Fundão Carneiro dos Reis, Jasmin Ribeiro de Andrade Marques, Larissa Corrêa de Almeida, Carolina Freitas Silva, Ugo de Lima D'Andrea, Sandra Regina Lima de Castro Lemos Pita.

RESUMO:

Introdução: Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu adoença do coronavírus de 2019 (COVID-19), com sintomatologia amplamente diversificada, sendo os principais sintomas: febre, tosse, dispneia, mialgia, disfunções olfativas e sensitivas. Estima-se que 80% dos indivíduos infectados apresentem anosmia ou hiposmia, definidas como a perda completa ou parcial do olfato, respectivamente, podendo ser associado a disgeusia ou ageusia. **Objetivos:** coletar e interpretar dados epidemiológicos correlacionando a anosmia com a COVID-19, compreendendo a fisiopatologia envolvida, além de identificar os aspectos clínicos da anosmia nos pacientes com COVID-19. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica retrospectiva, a partir da busca nas bases de dados Pubmed, Elsevier, Lilac, EBSCOhost, Medline Plus e Cochrane com o filtro de seleção “anosmia no COVID-19” e “anosmia epidemiology”, associado ao operador booleano “AND”. Obteve-se um total de 32 artigos, dos quais foram selecionados 18 artigos para a confecção desta revisão, utilizando os critérios como língua em português, inglês e francês e possibilidade de acesso ao artigo na íntegra. **Conclusão:** A anosmia é um sintoma recorrente nos pacientes acometidos pela COVID-19, auxiliando no diagnóstico. O sintoma está relacionado a um melhor prognóstico, enquanto a sua ausência esteve associada a quadros mais severos. A anosmia foi mais prevalente no sexo feminino e na faixa etária de 36 a 40 anos, com uma duração média de 14 dias em aproximadamente 80% dos casos.

Descritores: COVID-19; Anosmia; Epidemiologia.

ABSTRACT:

Background: In February 2020, the World Health Organization (WHO) recognized the corona virus disease, with widely diversified symptoms, with the main symptoms being fever, cough, dyspnea, myalgia, olfactory and sensory disorders, among others. Anosmia or hyposmia, presented in most of the reported cases and it is estimated that 80% of people with this disease have olfactory alterations which may be associated with dysgeusia or ageusia. **Aims:** The primary aim is to collect and interpret epidemiological data correlating to anosmia in COVID-19 and understand the pathophysiology involved in anosmia, in the context of COVID-19. **Secondary and identify the clinical and epidemiological aspects of anosmia in patients with COVID-19. Methods:** A retrospective bibliographic review was carried out, based on the search in Pubmed, Elsevier, Lilac, EBSCO host, Medline Plus and Cochrane data bases with the selection filter “anosmia in COVID-19” and “anosmia epidemiology”, associated with the Boolean operator “AND”. Thus, a total of 32 articles were obtained, of these, after criteria such as language in Portuguese, English and French and the possibility of accessing the full article, there were 18 articles, which were used. **Conclusions:** Anosmia is a recurrent symptom in patients affected by COVID-19, aiding in the diagnosis. The symptom is related to a better prognosis, while its absence was more associated with more severe conditions. Anosmia was more prevalent in females and aged between 36 and 40 years, with an average duration of 14 days in approximately 80% of cases.

Keywords: COVID-19; Anosmia; Epidemiology.

INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019, surgiu um número significativo de pneumonias em Wuhan, capital da Província de Hubei (China), cujos estudos, posteriormente, constataram que a etiologia dessas afecções era o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2). Esse vírus faz parte da ordem Nidovirales e família Coronaviridae, possuindo em seu genoma RNA de cadeia simples. A sua infecção resulta na doença do coronavírus de 2019 (COVID-19), reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em fevereiro de 2020. (1)

A sintomatologia do COVID-19 é muito variada e pouco específica, tendo como sintomas: febre (83%), tosse (82%), dispneia (31%), mialgia (11%), confusão mental

(9%), cefaleia (8%), dor de garganta (5%), rinorreia (4%), dor torácica (2%), diarreia (2%) enúseas e vômitos (1%). Além disso, alterações sensoriais foram amplamente documentadas, especialmente as disfunções olfativas e gustativas, comuns após infecções do trato respiratório superior por diversos agentes etiológicos e que são denominadas como pós-anosmia viral. (2,3)

Em abril de 2020, Hopkins e Kumar relataram os primeiros casos relacionados à perda do sentido do olfato como sintoma de infecção por COVID-19, sendo o novo-coronavírus responsável pela incidência de 10 a 15% dos casos de anosmia pós-viral em adultos. As primeiras evidências ocorreram na Coreia do Sul, China e Itália, onde surgiu um número significativo de pacientes com infecção comprovada por COVID-19 e que desenvolveram anosmia

ARTIGO ORIGINAL

/ hiposmia. (1)

A anosmia e hiposmia manifestam-se como sintomas da COVID-19 após o aparecimento dos sintomas otorrinolaringológicos na maioria dos casos relatados. Estima-se que 80% das pessoas com essa doença apresentam alteração olfatória podendo ser associada a disgeusia ou ageusia (alteração ou perda do paladar respectivamente) ou a alterações na quimiestesia (capacidade de sentir irritantes químicos). (5)

Na atual pandemia pelo vírus SARS-CoV-2, esses dois sintomas tornaram-se muito frequentes, auxiliando no diagnóstico clínico da infecção. O olfato é um sentido básico e necessita de um complexo processo quimiossensorial para seu desenvolvimento, envolvendo várias partes do nosso sistema nervoso, mas principalmente o sistema órbito frontal e límbico. (6)

OBJETIVOS

Primário

Identificar os aspectos clínicos e epidemiológicos da anosmia nos pacientes com COVID-19.

Secundários

Coletar e interpretar dados epidemiológicos correlacionando a anosmia na COVID-19;

Analisar a fisiopatologia envolvida na anosmia, no contexto da COVID-19.

MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica retrospectiva de caráter comparativo e analítico a respeito da anosmia na pandemia do COVID-19. Para tal foi realizada uma busca sistemática da literatura nas bases de dados Pubmed, Elsevier, Lilac, EBSCOhost, Medline-Plus e Cochrane. Foram incluídos os artigos publicados em 2019 e 2020, visando aqueles mais relacionados à pandemia de COVID-19, na língua portuguesa, inglesa e francesa. Utilizou-se os descritores: “anosmia no COVID-19” e “anosmia epidemiology” para delimitar o estudo. A busca totalizou o montante de 32 artigos, cuja leitura e análise possibilitaram a utilização de 18 artigos relevantes para a formulação dessa revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

FISIOPATOLOGIA

A perda olfativa pós-viral é uma seqüela conhecida de infecções virais nasossinusais, causada, em especial, por agentes como o rinovírus, o vírus parainfluenza, o vírus Epstein-Barr e alguns coronavírus. Em geral, esse sintoma ocorre devido a uma congestão nasal ou à alteração da via condutiva, no entanto, a anosmia causada pelo novo coronavírus parece não estar relacionada à rinorréia. O mecanismo fisiopatológico dessa disfunção olfativa é,

ainda, desconhecido. (7,8)

Pesquisadores do Hospital de Huazhong University of Science and Technology, em Wuhan, China, realizaram um estudo, no qual analisaram as manifestações neurológicas da COVID-19 em pacientes hospitalizados. O mecanismo patológico sugerido é a invasão do vírus SARS-CoV-2 no Sistema Nervoso Central (SNC), semelhante ao que acontece com os vírus SARS e MERS, através de uma via hematogênica ou neuronal retrógrada. (9)

A teoria é de que o coronavírus atingiria o SNC através da infecção de dendritos olfatórios periféricos, que possuem receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) na mucosa nasal, tidos como porta de entrada para o SARS-Cov-2. (10) O vírus interrompe os quimiorreceptores presentes na mucosa, e inicia uma resposta inflamatória que pode resultar nas alterações olfatórias e sensitivas. (5,11) Além disso, o coronavírus se difunde em direção à placa cribiforme, próxima ao bulbo olfatório, estabelecendo assim uma rota para a neuroinvasão. (5,11,12) Outra explicação relacionada à entrada desse vírus no SNC é de que o SARS-CoV-2 atingiria os receptores da ECA 2 presentes no tecido neuronal, através da circulação geral. (11,13)

Um estudo realizado por Luigi Angelo Vaira utilizou o SARS-CoV-2 modificado em laboratório para atingir especificamente o bulbo olfativo. A análise histopatológica dos camundongos anosmicos demonstrou uma destruição mínima do epitélio olfatório. No entanto, observou-se a predominância de neurônios imaturos, indicando uma rotatividade celular acelerada. (10)

O SARS-CoV-2 causa uma reação inflamatória, mediada principalmente pela interleucina-6, levando assim a danos neurológicos (anosmia e hiposmia). (6,11) Essa neuroinvasão pode causar um edema cerebral, de forma a comprimir o tronco encefálico e levar a um comprometimento na função respiratória. Além disso, ocorre uma reação inflamatória exacerbada (tempestade de citocinas) ao longo do tecido infectado no cérebro, podendo levar ao estado de hipercoagulabilidade, levando ao aumento de risco de desenvolvimento de hemorragias e encefalopatia necrotizante aguda. (13,14)

EPIDEMIOLOGIA

Segundo o estudo realizado em Paris por LE-CHIEN JR, et al., 2020, a partir de um levantamento de 86 pacientes com COVID-19, a anosmia foi observada em 47% dos pacientes, cuja prevalência era no sexo feminino e na faixa etária de 40 anos de idade. A duração média desse sintoma foi de 17 dias, sem associação direta com a inflamação nasal. (15)

Outro estudo, no entanto, YAN CH, et al., 2020, foi capaz de associar a presença da anosmia a uma evolução mais branda da doença, uma vez que os pacientes que relataram a perda do olfato apresentaram uma probabilidade 10 vezes menor de serem internados por COVID-19. Além de auxiliar no diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus, a avaliação do olfato também se mostrou importante na triagem pós-teste desses pacientes, tendo em vista que a ausência da anosmia retarda a busca por atendimento

médico e faz com que esses indivíduos, ao chegarem ao serviço de saúde, necessitem de uma avaliação mais cuidadosa. (16)

Já o estudo publicado no *Journal of Internal Medicine* (2020), realizado com 1363 pacientes, salientou a prevalência da anosmia em 85,9% dos pacientes com quadros leves da doença (ou seja, casos sem pneumonia viral ou hipóxia), em comparação a casos moderados e críticos. Houve uma maior prevalência no sexo feminino e uma duração média de 21,6 a 17,9 dias, sendo que 328 pessoas não apresentaram melhora do sintoma. Ainda foi avaliado que a anosmia se iniciou após os outros sintomas em 599 pessoas. (17)

Em um estudo multicêntrico realizado em hospitais da Europa, os pacientes mais jovens acometidos pela COVID-19 apresentaram uma predisposição maior para desenvolver apenas sintomas de hiposmia/anosmia e/ou alterações de paladar. Além disso, foi apontado que 85,7% dos pacientes apresentaram olfato alterado, sendo 79,6% casos de anosmia, onde a maioria deles recuperou o olfato em 14 dias após a resolução da doença (72,6%). Embora em 3,3% dos casos com hiposmia e 3,4% com anosmia, demorou mais de 15 dias. (18)

No Brasil, foi publicado um artigo mostrando que, entre 253 pacientes, com predominância de mulheres (58,9%) e faixa etária de 36 anos, a recuperação do olfato ocorreu em 89,7%, onde 53,3% se recuperaram totalmente, 33,5% parcialmente e 13,2% não se recuperaram. A média da recuperação completa foi de 12,5 dias. (18)

CONCLUSÃO

A análise dos artigos permite concluir que a anosmia é um sintoma recorrente nos pacientes acometidos pela COVID-19, auxiliando no diagnóstico da doença. A presença do sintoma esteve relacionada a um melhor prognóstico, enquanto a sua ausência esteve mais associada a quadros mais severos. A anosmia foi mais prevalente no sexo feminino e na faixa etária de 36 a 40 anos, com uma duração média de 14 dias em aproximadamente 80% dos casos. Vale ressaltar que muitos pacientes não relataram melhora dos sintomas. A fisiopatologia da anosmia na COVID-19 permanece incerta, no entanto, a neuroinvasão do vírus pelo bulbo olfatório se mostra como uma teoria promissora e que pode indicar um caminho para um melhor entendimento da doença.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os profissionais de saúde que trabalharam arduamente durante a pandemia da COVID-19 e ao orientador Agustín Miguel Rodrigues de Lima pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho.

CONFLITO DE INTERESSE

Declaro que esse trabalho não possui conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Hopkins C, Kumar N. Loss of sense of smell as a marker of COVID-19 infection. *ENTUK* [Internet]. 2020 [cited 2020 April 26]. Available from: <https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf>.
2. Lima, Claudio Márcio Amaral de Oliveira. Information about the new coronavirus disease (COVID-19). *Radiologia Brasileira* [online]. 2020, v. 53, n. 2 [Acessado 19 Setembro 2021], pp. V-VI. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>>. Epub 17 Abr 2020. ISSN 1678-7099. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>.
3. Heidari F, Karimi E, Firouzifar M, Khamushian P, Ansari R, Mohammadi Ardehali M, Heidari F. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. *Rhinology*. 2020 Jun 1;58(3):302-303. doi: 10.4193/Rhin20.140. PMID: 32319971.
4. Schoeman, D., Fielding, B.C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology* 16, 69 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>
5. Sutherland S. Mysteries of COVID-19 smell loss finally yield some answers. *Scientific American*, 18 de novembro de 2020. (Disponível em: <https://www.scientificamerican.com/article/mysteries-of-covid-smell-loss-finally-yield-some-answers/>).
6. Mikaberidze A. Letter To The Editor: "Letter to the Editor." *Int J Phytoremediation*. 2007;20(1):135-6.
7. Karimi-Galougahi, M., Yousefi-Koma, A., Bakhshayeshkaram, M., Raad, N., & Haseli, S. (2020). 18FDG PET/CT nReveals Hypoactive Orbitofrontal Cortex in Anosmia of COVID-19. *Academic Radiology*. doi:10.1016/j.acra.2020.04.030.
8. Lechien, J.R., Chiesa-Estomba, C.M., De Siati, D.R., Horoi M, Le Bom S, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277, 2251-2261 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
9. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. *rological Manifestation of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study*. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.02.22.20026500. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/02/25/2020.02.22.20026500>.

- abstract <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1.full.pdf>.
10. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(9):1103–4.
 11. Kushwaha S, Seth V, Bapat P, Kiran Gowda R, Chaturvedi M, Gupta R, et al. Neurological Association of COVID-19—Do We Know Enough: A Tertiary Care Hospital Based Study. *Front Neurol.* 2020;11(November).
 12. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020;277(8):2251–61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
 13. Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrah R. A Contemporary Review of Neurological Sequelae of COVID-19. *Front Neurol.* 2020;11(June):1–9.
 14. Jarrahi A, Ahluwalia M, Khodadadi H, Da Silva Lopes Salles E, Kolhe R, Hess DC, et al. Neurological consequences of COVID-19: What have we learned and where do we go from here? *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):1–12.
 15. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F, et al. Objective olfactory evaluation of self-reported loss of smell in a case series of 86 COVID-19 patients. *Head & Neck.* 2020; 42:1583–1590. <https://doi.org/10.1002/hed.26279>
 16. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10:806–813.
 17. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *Journal of Internal Medicine.* 05 January 2021 <https://doi.org/10.1111/joim.13209>.
 18. Kosugi E, Lavinsky J, Romano F, Fornazieri MA, Luz-Matsumoto G, Lessa M et al. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19. *Braz. j. otorhinolaryngol.* [Internet]. 2020 Aug [cited 2021 Jan 25]; 86(4): 490-496. Epub Aug 28, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.001>.

CORRELAÇÃO ESTATÍSTICA ENTRE VACINAÇÃO CONTRA COVID-19, NÚMERO DE CASOS E OCUPAÇÃO DE LEITOS NO MUNICÍPIO DE TERESÓPOLIS

STATISTICAL CORRELATION BETWEEN VACCINATION AGAINST COVID-19, NUMBER OF CASES AND BED OCCUPANCY IN THE CITY OF TERESÓPOLIS

Pamella Bratti de Souza Nesi¹

¹ Centro Universitário Serra dos Órgãos.

RESUMO

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) elevou o estado da contaminação à pandemia de Covid-19. Durante todo o ano de 2020, diversas medidas foram tomadas, de recomendações de higiene respiratória a aplicação de distanciamento social com profundas consequências sociais e econômicas para a sociedade. Contudo, tal panorama começou a ser alterado com a aplicação das vacinas em larga escala na população. O presente trabalho procurou, por meio de tratamento estatístico, averiguar a correlação entre o número diário de novos casos e a imunização total da população e o número de leitos hospitalares ocupados também frente à imunização total da população para o município de Teresópolis/RJ no ano de 2021. Essa análise obteve como resultado fortes correlações entre as variáveis, respectivamente -0,85 e -0,90, o que corrobora a evidência empírica da efetividade das campanhas de vacinação com efeitos positivos na retomada das atividades sociais e econômicas.

Palavras-chave: COVID-19; Vacinação; pandemia.

ABSTRACT

On March 11, 2020, the World Health Organization (WHO) made the assessment that COVID-19 can be characterized as a pandemic. Throughout 2020, several measures were taken, from respiratory hygiene recommendations to the application of social distancing with profound social and economic consequences for society. However, this scenario began to change by the administration of vaccines in a large proportion of the population. The present study sought, through statistical treatment, to investigate the correlation between the daily number of new cases in relation and the total immunization of the population as well as the number of occupied hospital beds and the total immunization of the population in Teresópolis/RJ in 2021. This analysis

found out strong correlations between the variables, respectively -0.85 and -0.90, which corroborates the empirical evidence of the effectiveness of vaccination campaigns with positive effects on the resumption of social and economic activities.

Keywords: COVID-19; Vaccination; Pandemic.

INTRODUÇÃO

Conforme fato plenamente divulgado na imprensa nacional e internacional, em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS), frente a, até aquele momento, mais de 118.000 casos confirmados em 114 países com 4.291 mortes, elevou o estado da contaminação à pandemia de Covid-19, doença causada pelo novo coronavírus (Sars-Cov-2)⁽¹⁾.

Logo no início, o enfrentamento da doença foi agravado pela complexidade observada, motivada pelo desconhecimento quase completo das características do patógeno que a causava bem como as consequências disso⁽²⁾. Mesmo com a obtenção do sequenciamento genético do vírus de forma relativamente precoce em 11 de janeiro de 2020 e com a consequente intensa atividade global de pesquisa⁽³⁾, a vacinação não foi uma realidade no Brasil durante o ano de 2020 e poucas ações efetivas estavam disponíveis para o enfrentamento da pandemia.

Durante esse intervalo de tempo, baseado em

recomendações como as da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), foram sugeridas medidas que englobam orientações desde higienização das mãos e respiratória, uso de máscaras, distanciamento social até adoção de lockdowns em situações mais críticas⁽⁴⁾.

No Brasil, em específico, o enfrentamento da pandemia foi instrumentalizado pela Lei nº 13.979 de 06/02/2020, conhecida como Lei da Quarentena, que estabeleceu as medidas para enfrentamento da pandemia de COVID-19⁽⁵⁾.

Embora medidas tenham sido tentadas, o país não passou incólume pela pandemia, alcançando o número de 200.000 óbitos em janeiro de 2021⁽⁶⁾. Particularmente, na cidade de Teresópolis/RJ, objeto dos dados ora em análise, onde foram executadas ações dentro de um esforço de combate à pandemia pela secretaria de saúde pública municipal como implementação de centros de testagem, aumento no número de leitos de atendimentos, medidas de isolamento social e política de vacinação, os dados foram similares e, no mesmo período, foram constatados 300⁽⁷⁾ óbitos sob uma população de 184.240 pessoas.

Essa circunstância deixou clara a demanda por uma vacina, cujo histórico no combate de diversas doenças é considerado um dos maiores sucessos em saúde pública e uma das medidas mais seguras e de melhor relação

custo-efetividade para os sistemas de saúde. As práticas de vacinação programada e organizada têm permitido evitar milhões de óbitos e incapacidades ao longo da história, controlando a evolução de várias doenças como a poliomielite em várias regiões do planeta e a rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita alcançada pelo Brasil em 2009. A imunização atualmente evita 2-3 milhões de mortes todos os anos, globalmente, por doenças como difteria, tétano, coqueluche, influenza e sarampo⁽⁸⁾, tendo essa expectativa positiva também sido lançada para os imunizantes contra a COVID-19.

Pela velocidade das pesquisas e consequente disponibilização de vacinas, de forma emergencial, até o início de 2021, o programa de desenvolvimento de vacinas constituiu-se no mais rápido já visto na história⁽³⁾.

Várias tecnologias de produção foram utilizadas no desenvolvimento das vacinas, incluindo ácidos nucleicos (DNA e RNA), uso de vetores virais (replicantes e não replicantes), vacinas virais (atenuadas ou inativadas) e as vacinas proteicas (recombinantes ou de VLP – partículas semelhantes ao vírus - tecnologia utilizada na vacina HPV)⁽⁹⁾.

Com a validação desses imunizantes, a vacinação, no município de Teresópolis, foi iniciada em 10/01 com a aplicação das primeiras doses em quatro profissionais de saúde que atuaram na linha de frente no enfrentamento à COVID-19⁽¹⁰⁾. Tal campanha, até março de 2022, contou com o recebimento de 146.623 doses da vacina Pfizer (41% do total observado), 105.368 doses da vacina AstraZeneca (29%), 91.040 doses da vacina Coronavac (25%), 10.980 doses da vacina Janssen (3%) e 5.720 doses da vacina Sinovac (2%)⁽¹¹⁾.

As características de tecnologia de produção e

da respectiva eficácia podem ser observadas de forma específica para a vacina AstraZeneca/Oxford, desenvolvida a partir de adenovírus de chipanzé (ChAd), cuja eficácia é prevista em 76% com 15 dias após a segunda dose⁽¹²⁾. Já para a vacina Janssen, desenvolvida a partir de adenovírus humano tipo 26, a eficácia é estimada em 85,4% com 28 dias após a dose única⁽¹³⁾. No caso da vacina Pfizer/BioNTech, elaborada a partir da tecnologia de RNA mensageiro, a eficácia é estimada em 95% com 7 dias após a segunda dose⁽¹⁴⁾. Por fim, a vacina da Coronavac/Sinovac, com tecnologia de produção baseada em vírus inativado, teve a eficácia estimada em 95% com 7 dias após a segunda dose⁽¹⁴⁾.

Com base nas informações obtidas junto ao cadastro de novos casos de COVID-19 da Prefeitura Municipal de Teresópolis⁽⁷⁾ e⁽¹⁶⁾, constata-se uma contundente queda nas médias móveis de 5 dias para novos casos e para leitos hospitalares ocupados durante o ano de 2021, conforme ilustrado na Figura 1. Período esse que corresponde à evolução da vacinação da população, limitado a 30/11/2021, quando foram identificados os primeiros casos da variante Ômicron no país⁽¹⁷⁾. Durante esse intervalo de tempo, foram notificados casos de COVID-19 por diversas linhagens, incluindo quatro variantes de preocupação (VOC, do inglês, *variant of concern*), denominadas alfa, beta, gama e delta, e duas variantes de interesse em saúde pública (VOI, do inglês *variant of interest*), segundo classificação da OMS, identificadas como Zeta e Lambda. Importante destacar que, destas, duas são de origem nacional (Gama, conhecida como P.1 e Zeta, conhecida como P.2)⁽¹⁸⁾.

Figura 1 - Média móvel de novos casos.



Fonte: Autor, 2022.

Assim, procura-se evidenciar matematicamente o grau de associação entre essas variáveis, isto é, novos casos de COVID-19 frente à população total imunizada e leitos hospitalares ocupados frente à população total imunizada.

METODOLOGIA

De início, faz-se mandatória a exata definição das variáveis sob análise para a correta inferência sobre essas.

Isto posto, a primeira variável definida como “novos casos diários” se consiste nos resultados positivos da testagem contabilizada diariamente em toda a rede de atendimento e disponibilizada pela Secretaria Municipal de Saúde de Teresópolis⁽⁷⁾. Já a quantidade de “leitos hospitalares ocupados” é definida como a quantidade de leitos hospitalares de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e de Clínica Médica onde, diariamente, foi apurado a respectiva ocupação também disponibilizados pela Secretaria Municipal de Saúde de Teresópolis⁽¹⁶⁾. Por fim, a “população total imunizada”

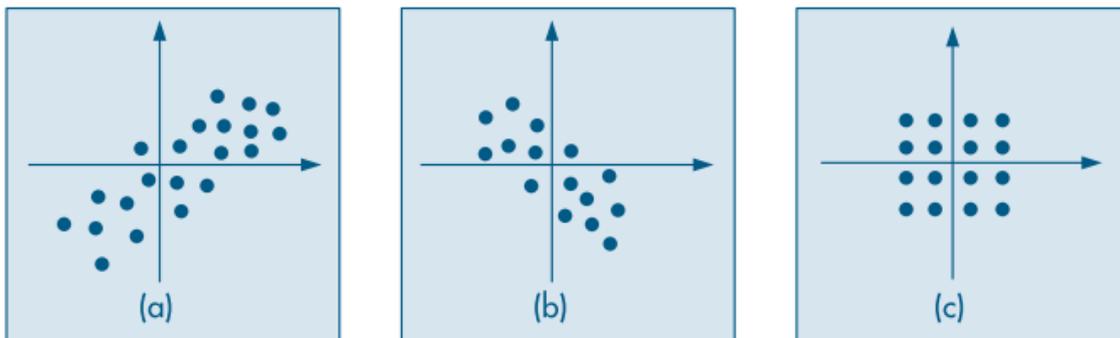
é estabelecida como a quantidade de pessoas que receba segunda dose da vacina, para os casos das vacinas Pfizer, AstraZeneca, Coronavac Sinovac, ou que recebeu a dose única, no caso específico da Jansen.

Considera-se o alcance da imunização somente 12 dias após o evento descrito. Tal aproximação foi obtida de acordo com a média ponderada entre os prazos de aferição de eficácia e a distribuição percentual entre os diferentes tipos de vacinas aplicados na população de Teresópolis, ambos citados na introdução.

Uma vez com as variáveis definidas, parte-se para a escolha das técnicas de análise de dados pertinentes para a avaliação da associação entre as variáveis quantitativas em questão. Um dispositivo bastante útil para tal estudo é o gráfico de dispersão⁽¹⁹⁾ a ser elaborado levando-se em conta os novos casos diários e a população total imunizada e ainda os leitos hospitalares ocupados e a população total imunizada.

A partir dos gráficos descritos, pode-se verificar a representação das variáveis quantitativas o que ajuda a compreender o comportamento conjunto das duas variáveis quanto à existência ou não de associação entre elas. Contudo, é muito útil quantificar esta associação. Existem muitos tipos de associações possíveis, e aqui será apresentado o tipo de relação mais simples, que é a linear. Isto é, define-se uma medida que avalia o quanto a nuvem de pontos no gráfico de dispersão aproxima-se de uma reta⁽¹⁹⁾. Esta medida, conhecida como coeficiente de correlação, é definida de modo a variar num intervalo finito, especificamente, de -1 a $+1$, sendo quanto mais próximo de -1 (relação inversa, representada pelo item (b) da Figura 2) ou $+1$ (relação direta, representada pelo item (a) da Figura 2), mais forte a correlação entre as variáveis. Adicionalmente, para índice de correlação próximo de zero, percebe-se a ausência de associação linear entre as duas variáveis, ilustrado pelo item (c) da Figura 2.

Figura 2 - Exemplos de gráficos de dispersão com relação direta (a), inversa (b) sem relação (c).



Fonte: Bussab, 2010.

O coeficiente de correlação entre as variáveis pode ser obtido pela equação descrita na Figura 3.

Figura 3 - Equação para cálculo do coeficiente de correlação.

$$Corr(X, Y) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i - \bar{x}}{\sigma_X} \right) \left(\frac{y - \bar{y}}{\sigma_Y} \right)$$

Fonte: Bussab, 2010.

O resultado encontrado através da fórmula descrita pode ser interpretado de forma prática, refletindo o grau de correlação entre as variáveis conforme a seguinte relação: 0,90 a 1,00 ($-0,90$ a $-1,00$) corresponde a correlação muito alta; 0,70 a 0,90 ($-0,70$ a $-0,90$) corresponde a correlação alta; 0,50 a 0,70 ($-0,50$ a $-0,70$) corresponde a correlação moderada, 0,30 a 0,50 ($-0,30$ a $-0,50$) corresponde a correlação baixa e 0,00 a 0,30 ($-0,00$ a $-0,30$) corresponde a correlação inexistente⁽²⁰⁾.

Finalmente, determinados modelos não-lineares podem ser transformados em lineares⁽¹⁹⁾, por meio de transformações das variáveis como a aplicação de escala

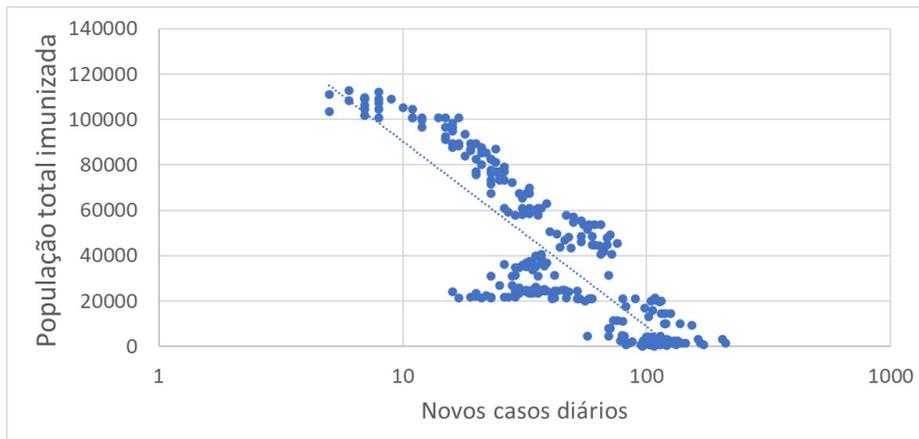
logarítmica. Assim, para a adequada utilização do método, as variáveis “novos casos diários” e “leitos hospitalares ocupados” serão tratadas em bases logarítmicas, visando a linearidade dos dados para análise.

RESULTADOS OBTIDOS

Tendo em vista que, segundo as premissas descritas, o início da imunização completa da população ocorre em 27/02/2021 e com o término de intervalo de análise em 30/11/2021, marcando a chegada da variante Ômicron no Brasil, percebe-se o alcance da imunização em torno de 61% da população de Teresópolis (112.840 segundas doses acrescidas ou doses únicas dividido pela população estimada de 184.240). Tal salto propiciou uma redução no número de novos casos diários de aproximadamente 100 para menos de 10.

Esse resultado, visto no gráfico de dispersão entre a população total imunizada e os novos casos diários em escala logarítmica, pode ser observado na Figura 4.

Figura 4 - Gráfico de dispersão entre a população total imunizada e os novos casos diários em escala logarítmica.

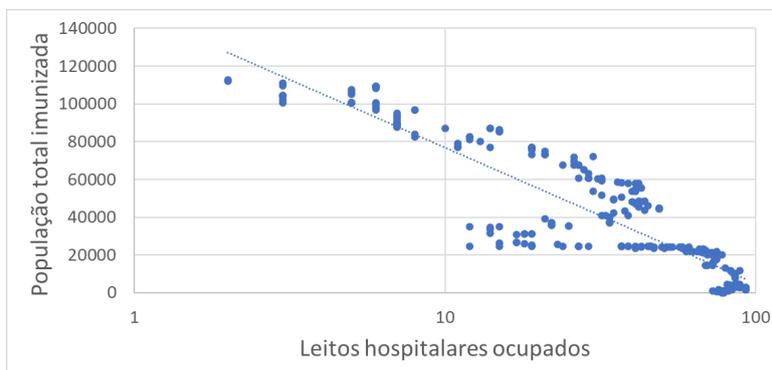


Fonte: Autor, 2022.

A aparente associação verificada entre as variáveis pode ser comprovada por meio do índice de correlação de calculado em $-0,85$, onde sinal negativo denota uma correlação inversa, ou seja, há redução no número de casos com o acréscimo da imunização. Adicionalmente, o indicador denota que o grau de associação linear está quantificado por 85% o que significa uma correlação forte.

Já para a avaliação de ocupação de leitos hospitalares, incluindo clínica médica e UTIs no município de Teresópolis, foi observado um índice de correlação ainda mais forte, $-0,90$, o que fornece um grau de associação linear quantificado por 90%, classificado como correlação muito forte. Adicionalmente, a associação entre as variáveis em questão pode ser verificada visualmente no gráfico de dispersão apresentado na Figura 5.

Figura 5 - Gráfico de dispersão entre a população total imunizada e os leitos hospitalares ocupados em escala logarítmica.



Fonte: Autor, 2022.

Pode-se avaliar que o número de leitos atinge um máximo de 93 ainda no início da imunização e, após mais de 61% da população imunizada, é reduzido para menos de 10.

Cabe mencionar a presença de alguns fatores que, embora não tenham comprometido a linearidade dos modelos, têm efeito não-linear e podem explicar porque as correlações não foram ainda mais intensas. Os fatores mapeados e suas possíveis consequências estão detalhados na sequência.

As fases de vacinação foram segmentadas por grupo: Uma vez que a vacinação priorizou, de forma acertada, grupos com maior vulnerabilidade à doença, o resultado da vacinação nos primeiros grupos tende a acarretar menor ocupação de leitos e redução da gravidade dos casos em forma mais veemente do que em grupos sem comorbidades.

Adicionalmente, podem ser verificadas diferenças na eficácia das vacinas: Tendo em vista a variação entre a eficácia das vacinas aplicadas, alguma oscilação dentro do resultado da imunização também seria esperada.

Varição no número de testes: Sabe-se que quanto menos testes forem aplicados, menor também tende a ser o número de novos casos reportados. Frente à oferta de testes pelo sistema de saúde municipal e a aderência entre os novos casos e o número de leitos ocupados (variável essa não afetada pela quantidade de testes) verificada na Figura 1, assumiu-se a premissa de que esse fator tem impacto limitado no resultado. Contudo é possível que a diferença entre a correlação para os novos casos, $-0,85$, levemente menos intensa do que para a ocupação de leitos, $-0,90$, pode estar relacionada a esse fator;

Erros em resultados de testes: Não foram considerados como relevantes os efeitos de testes com falsos

positivos e falsos negativos;

Alteração nas variantes: O predomínio de determinada variante em certo período pode afetar os novos casos e a respectiva gravidade da doença, afetando o resultado obtido. A título de análise, presume-se que não há diferença relevante nos parâmetros envolvidos em cada variantes durante o período avaliado.

DISCUSSÃO

O objetivo da presente análise é avaliar se todo o esforço do poder público, especificamente no município de Teresópolis/RJ, no tocante à oferta de imunizantes; e da população, em cumprir os agendamentos previstos em cada fase do programa de vacinação acarretou redução estatisticamente significativa no número de novos casos e na ocupação dos leitos hospitalares.

Essa ação conjunta levou a uma taxa de imunização de mais de 60% no período apurado e, tendo em vista os próprios estudos de homologação e levantamento da eficácia das vacinas, já era notória a relação de causalidade entre a vacinação e a redução de casos com consequente diminuição nos leitos hospitalares ocupados, restando ainda a verificação da correlação empírica dos dados de forma a corroborar na prática as evidências previstas com dados de pesquisa.

O esforço dispendido, que levou a mais de 90.000 pessoas imunizadas (duas doses ou dose única, no caso Jansen) durante o segundo semestre de 2021, trouxe consequências significativas conforme resultados apontados. A forte correlação (-0,85) para a redução dos novos casos de COVID-19 frente à imunização e a consequente diminuição na ocupação de leitos hospitalares com correlação muito forte (-0,90) frente à imunização aliadas à relação de causalidade já confirmada através dos dados de eficácias dos imunizantes, sugerem uma forte associação entre as variáveis calculadas com base nos dados disponibilizados pela Secretaria Municipal de Saúde de Teresópolis para o período de 2021, sob o predomínio das variantes anteriores à Ômicron.

Sabe-se que, desde o início da pandemia pelo novo coronavírus, bem como a cidade analisada, o mundo todo apresenta um panorama sanitário sem precedentes. A pandemia tem mostrado a vulnerabilidade de sistemas de saúde e as medidas de controle até aqui adotadas (oferta de testes, recomendações de higiene respiratória, orientação sobre o uso de máscaras, isolamento social das pessoas com teste positivo, quarentena aos expostos ou contactantes e distanciamento social) trouxeram também consequências indesejadas como fechamento do comércio, escolas e indústrias, afetando a condição econômica e social sobretudo em localidades mais suscetíveis a esses problemas.

A mobilização social em torno da oferta de vacinas, envolvendo desde governos e OMS a comunidade científica e indústria farmacêutica levou a oferta do imunizante em um prazo disruptivo, sendo esse a ser contabilizado como um dos grandes feitos da humanidade, tornando

possível a retomada das atividades sociais e econômicas sob o regime considerado normal até a descoberta da doença.

Com base nos resultados aqui apresentados e na averiguação da forte correlação entre a redução de novos casos e ocupação de leitos frente ao avanço da vacinação, sugerem-se relevantes benefícios associados a plena utilização dos imunizantes de forma a garantir o controle da doença, possibilitando a retomada das atividades sociais e econômicas tão caras à sociedade.

Por fim, cabe a entes como governo, OMS e comunidade científica a pronta divulgação de informações e esclarecimentos quanto às vantagens da política de vacinação de forma que os indivíduos optem pela rápida e ampla utilização das vacinas.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (WHO). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 11 mar 2020*. [Cited 2022 mar 10.]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
2. Guimarães R. Vacinas Anticovid: um Olhar da Saúde Coletiva. *Ciência & Saúde Coletiva* 2020; 25(9):3579-3585.
3. Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. *The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies*. *Front. Immunol.* 2020; 11:1817. doi: 10.3389/fimmu.2020.01817.
4. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Folha informativa sobre COVID-19. 25 jun 2021. [Acessado 2022 mar 11]. Disponível em <https://www.paho.org/pt/covid19>.
5. BRASIL. Lei nº 13.979, de 06 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus responsável pelo surto de 2019. *Diário Oficial da União* 2020; 7 fev.
6. Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS). Painel Nacional: COVID-19. 2022 mar 10. [Acessado 2022 mar 11]. Disponível em <https://www.conass.org.br/painelconasscovid19/>.
7. Prefeitura Municipal de Teresópolis. Acumulados - Painel COVID-19 : Acumulados. 2022 mar 08. [Acessado 2022 mar 11]. Disponível em https://docs.google.com/spreadsheets/d/e/2PACX-1vQvfE18uM1wsa_BJQ2W5uCskK-nAai4cZf-foHRuLvkEBBhw2rQGsxXgX1jY7qeWvegG7JsKmEg9Wi/pubhtml.
8. World Health Organization (WHO). *COVID-19 vaccines: Safety Surveillance Manual*. 2020 dec 22. [Cited 2022 mar 11]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665345178>.

9. Mukherjee R. *Global efforts on vaccines for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus. J Biosci* 2020; 45(68).
10. Prefeitura Municipal de Teresópolis. Como se vacinar. sd. [Acessado 2022 mar 11]. Disponível em <https://teresopolis.rj.gov.br/covid-19/vacinacao-covid/>.
11. Prefeitura Municipal de Teresópolis. Painel Teresópolis COVID-19. 2022 mar 08. [Acessado 2022 mar 11]. Disponível em <https://app.powerbi.com/w?r=eyJrIjojNmFINWY4MzgtZGQwMi00MmU4LTgyZDUtZTJhNGI5OTgzZDViliwidCI6IjU3ZmM5ZTUyLTkxMzQtNDliMC05NTllLTBmNGUwODA0Zjk5MiJ9>.
12. World Health Organization (WHO). *The Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1-S [recombinant] vaccine) COVID-19 vaccine: what you need to know.5 jan 2022*. [Cited 22 mar 11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>.
13. World Health Organization (WHO). *The Janssen Ad26. COV2.S COVID-19 vaccine: What you need to know.9 dec 2021*. [Cited 2022 mar 11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-j-j-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>.
14. Pfizer. COVID-19 - Principais Perguntas & Respostas sobre Vacina Pfizer e BioNTech. 22 fev 2022. [Acessado em 2022 mar 11]. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/sua-saude/covid-19-coronavirus/covid-19-principais-perguntas-respostas-sobre-vacina-pfizer-e-biontech>.
15. World Health Organization (WHO). *The Sinopharm COVID-19 vaccine: What you need to know.5 jan 2022*. [Cited: 2022 mar 11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>.
16. Prefeitura Municipal de Teresópolis. Leitões - Painel COVID-19 : Leitões. 03 de mar 2022. [Acessado em 11 mar 2022.]. Disponível em https://docs.google.com/spreadsheets/d/e/2PACX-1vTgOvyhHInPwOApV6AsPWliuLpncgS5Zcg0xZfXZObDin2Mk9J_pzcNAObowQypNmP0Hp2tfEKS6Hcc/pubhtml.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Anvisa informa sobre identificação preliminar de dois casos da variante Ômicron em território nacional. 30 nov 2021. [Acesso em 11 mar 2022]. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-informa-sobre-a-identificacao-preliminar-de-dois-casos-da-variante-omicron-em-territorio-nacional>.
18. Michelon CM, Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. *Revista Brasileira de Análises Clínicas* 2021; 53(2):109-116.
19. Bussab WO, Morettin PA. *Estatística Básica*. São Paulo : Saraiva; 2010.
20. Mukaka M.A *A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. Malawi Medical Journal*, 2012;24(3):69-71.
21. Couto MT, Barbieri CLA, Matos, Matos CCSA. Considerações sobre o impacto da covid-19 na relação indivíduo-sociedade: da hesitação vacinal ao clamor por uma vacina. *Saúde e sociedade*, 2021; 30(1).

ÁCIDO TRANEXÂMICO NA ARTROPLASTIA DE QUADRIL

TRANEXAMIC ACID IN HIP ARTHROPLASTY

Carlos Eduardo R. de A. Périssé¹; Márcio N. M. de Q. Guimarães²

¹Graduando do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO).

²Orientador. Médico Intensivista e Professor de Medicina do UNIFESO.

RESUMO

Introdução: A fratura de quadril é uma afecção importante e debilitante em todo o mundo, afetando principalmente mulheres idosas. As principais morbidades que levam a artroplastias de quadril são a fratura de quadril e a osteoartrite degenerativa de quadril. As artroplastias de quadril são cirurgias ortopédicas com grande perda sanguínea. O ácido tranexâmico (ATX) é um antifibrinolítico efetivo no manejo de hemorragias. Um fármaco que reduz a perda sanguínea e, conseqüentemente, a taxa de transfusões, traz consigo muitos benefícios clínicos e financeiros nas artroplastias de quadril, além de atender a demanda de pacientes que rejeitam transfusões, como as Testemunhas de Jeová. **Objetivos:** O objetivo primário deste estudo foi avaliar a efetividade do uso de ATX na redução da perda sanguínea nas artroplastias de quadril. Os objetivos secundários foram analisar o efeito do ATX nas taxas de transfusão sanguínea e na incidência de eventos tromboembólicos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura. Usando a base de dados MEDLINE® da plataforma PubMed®, foram pesquisados ensaios clínicos controlados randomizados e metanálises publicados entre 2018 e 2021, e foram incluídos seis ensaios clínicos controlados randomizados e quatrometanálises, sendo duas metanálises em rede. **Resultados:** Em todos os estudos, o ATX se mostrou eficaz em reduzir a perda sanguínea e as taxas de transfusão sanguínea. Em todos os estudos, o ATX mostrou-se seguro por não alterar o risco de eventos tromboembólicos. **Conclusão:** O ATX é efetivo e seguro na redução da perda sanguínea e das taxas de transfusão sanguínea na artroplastia de quadril.

Descritores: Ácido Tranexâmico; Artroplastia de Quadril; Perda Sanguínea; Transfusão de Sangue; Testemunhas de Jeová

ABSTRACT

Background: Hip fracture is an important and debilitating condition worldwide, affecting mainly elderly women. The main morbidities that lead to hip arthroplasties are hip fracture and degenerative hip osteoarthritis. Hip arthroplasties are orthopedic surgeries with significant blood loss. Tranexamic acid (TXA) is an antifibrinolytic drug that is effective in the management of hemorrhages. A drug that reduces blood loss and, consequently, the rate of transfusions, brings many clinical and financial benefits in hip arthroplasties, in addition to meeting the needs of patients who refuse transfusions, such as Jehovah's Witnesses. **Objectives:** The primary objective of this study was to evaluate the effectiveness of the use of TXA in reducing blood loss in hip arthroplasties. Secondary objectives were to assess the effect of TXA on blood transfusion rates and the incidence of thromboembolic events. **Methods:** This is a review of the literature. Through the MEDLINE® database from PubMed® platform, randomized controlled clinical trials and meta-analyses published between 2018 and 2021 were searched, and six randomized controlled clinical trials and four meta-analyses were included, two of which were network meta-analyses. **Results:** In all studies, TXA was shown to be effective in reducing blood loss and blood transfusion rates. In all studies, TXA was shown to be safe as it did not change the risk of thromboembolic events. **Conclusions:** TXA is effective and safe in reducing blood loss and blood transfusion rates in hip arthroplasty.

Keywords: Tranexamic Acid; Hip Arthroplasty; Blood Loss; Blood Transfusion; Jehovah's Witnesses

INTRODUÇÃO

A fratura de quadril é uma afecção importante e debilitante em todo o mundo, sendo uma das doenças mais comuns em idosos, afetando principalmente mulheres.^{1,2} O termo fratura de quadril inclui as fraturas de colo de fêmur (CID-10 código S72.0), as fraturas trocântéricas (CID-10 código S72.1) e as fraturas subtrocântéricas (CID-10 código S72.2).³ Hoje, a incidência anual mundial da fratura de quadril está na casa dos milhões, e estima-se que 18% das mulheres e 6% dos homens sofrerá fratura de quadril em algum momento da vida.¹ Um importante fator de risco relacionado à fratura de quadril é o nível sérico de vitamina D. Uma evidência disso é que foi observada maior incidência de fratura de quadril principalmente em países mais distantes da linha do Equador e em países onde os

indivíduos, por práticas culturais, mantêm extensas partes do corpo cobertas. Pessoas viventes na região do Mediterrâneo têm menor incidência de fraturas, o que parece ser atribuível a diversos fatores, particularmente níveis mais altos de 25-hidróxi-vitamina D e estilo de vida mais saudável, como a dieta Mediterrânea (padrão dietético associado com menores níveis de inflamação, menor adiposidade e diminuição no risco de quedas, fatores importantes no desenvolvimento da fratura de quadril). Em países desenvolvidos, as taxas de fratura de quadril parecem ter se estabilizado ou diminuído nas últimas duas décadas; já no mundo em desenvolvimento, as taxas têm aumentado em muitos países. Em estudos que relataram uma menor incidência de fratura de quadril específica para idade e sexo com o passar do tempo, possíveis explicações para essa diminuição na incidência incluem uma maior aderência a drogas

anti-osteoporóticas, maior utilização da suplementação de cálcio e vitamina D, evitação de tabagismo e álcool, e estratégias mais eficazes para prevenção de quedas.^{4,5}

O manejo desta afecção demanda altos custos financeiros, pois requer longos períodos de hospitalização e reabilitação, e a fratura de quadril e seu tratamento cirúrgico predis põem idosos frágeis a descompensação de doenças crônicas e a complicações como anemia, pneumonia, *delirium*, infecção do trato urinário e eventos tromboembólicos. Além disso, a fratura de quadril está associada com maior risco de desenvolver sarcopenia, incapacidade e depressão, aumentando ainda mais os custos relacionados a essa doença.^{1,4}

O tratamento efetivo para as fraturas de quadril é a cirurgia. Para as fraturas deslocadas do colo femoral (tipos Garden 3 e 4), as atuais recomendações cirúrgicas incluem a artroplastia (artroplastia parcial ou total de quadril) e o uso de haste cimentada.³

As artroplastias de quadril são divididas em (1) artroplastia parcial de quadril e (2) artroplastia total de quadril.

Na artroplastia parcial (ou hemiartroplastia) de quadril, há apenas o componente protético femoral, com preservação do acetábulo.⁶ A artroplastia parcial de quadril é a principal artroplastia realizada para tratar a fratura de colo do fêmur, chegando a representar mais de 70% das artroplastias realizadas em pacientes com fratura de colo femoral.⁷ A perda sanguínea perioperatória média na artroplastia parcial de quadril é de cerca de 1.100 mL.⁸

Na artroplastia total de quadril, há tanto o componente protético femoral quanto o componente protético acetabular.⁶ A artroplastia total de quadril está entre as cirurgias ortopédicas mais custo-efetivas e mais consistentemente bem-sucedidas. As principais doenças subjacentes que levam a artroplastia total de quadril são a osteoartrite degenerativa de quadril (também chamada de coxartrose, uma doença de etiologia multifatorial que afeta milhões de pessoas todos os anos, caracterizada por, entre outras coisas, estreitamento do espaço articular e formação de osteófitos, causando dor na região da articulação do quadril) e a fratura de colo femoral.^{9,10} A perda sanguínea perioperatória média na artroplastia total de quadril é de cerca de 2.500 mL, podendo ultrapassar 4.000 mL.¹¹

O ácido tranexâmico (ATX), o isômero *trans* do ácido 4-amino-metil-ciclohexano-1-carboxílico, é um antifibrinolítico, análogo da lisina, e acredita-se que funciona através da inibição competitiva do sítio de ligação à lisina do plasminogênio, proibindo a ativação do plasminogênio em plasmina e a quebra dos coágulos. Além disso, o ATX pode ligar-se ao sítio de ligação à lisina da plasmina, impedindo a ligação da plasmina à fibrina e a degradação da fibrina.^{12,13} O ATX é 10 vezes mais potente que outros análogos da lisina. Atualmente, o ATX é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em sangramento menstrual intenso, bem como em pacientes com hemofilia para reduzir ou prevenir a hemorragia durante procedimentos cirúrgicos. Além disso, seu uso na diminuição da perda sanguínea tem sido demonstrado em numerosos

estudos.^{12,14-16} Hoje, a Comissão de Atendimento Tático em Ferimentos de Combate, do Departamento de Defesa dos EUA (*Department of Defense's Committee on Tactical Combat Casualty Care – CoTCCC*), e as atuais Diretrizes Europeias para o Manejo de Hemorragia e Coagulopatia após Trauma (*The European Guideline on Management of Major Bleeding and Coagulopathy Following Trauma*) recomendam a administração de ATX o mais cedo possível em até 3 horas após a lesão, se o paciente traumatizado estiver sangrando ou sob risco de hemorragia significativa (dose de ataque de 1g intravenoso infundido em 10 minutos, seguida de infusão intravenosa de 1g em 8 horas).^{13,17}

Sabe-se que as artroplastias de quadril têm perda sanguínea elevada e estão entre as cirurgias ortopédicas mais realizadas no mundo, e que o ATX é um antifibrinolítico com uso apoiado pelo Departamento de Defesa dos EUA e pelas Diretrizes Europeias no manejo de graves hemorragias, que reduz a quantidade de transfusões de sangue, ainda mais quando associado à epinefrina.¹⁸ Assim, um fármaco que permita a diminuição, com segurança, do número de transfusões sanguíneas é de grande valia, com muitos benefícios à prática médica, ao sistema de saúde e ao paciente, como (1) melhora nos desfechos pós-operatórios, com redução ou até mesmo evitação das complicações infecciosas, imunológicas, respiratórias, hemodinâmicas e metabólicas relacionadas à transfusão de sangue,¹⁹⁻²⁹ (2) vantagens econômico-financeiras, também devidas à menor quantidade de transfusões²⁶⁻²⁹ e (3) atendimento às necessidades de pacientes que, por motivo religioso, rejeitam transfusões sanguíneas, caso das Testemunhas de Jeová.^{27,30} Assim, este trabalho se mostra importante na avaliação do uso do ATX especificamente nas artroplastias de quadril, e na difusão da informação sobre a sua aplicabilidade.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Analisar a efetividade do uso do ATX como droga para redução da perda sanguínea nas artroplastias de quadril.

Objetivos secundários

Avaliar a efetividade do uso do ATX na redução das taxas de transfusão sanguínea nas artroplastias de quadril.

Examinar a segurança do uso do ATX nas artroplastias de quadril quanto à incidência de eventos tromboembólicos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura. Foi utilizada a base de dados MEDLINE®, da plataforma PubMed®. Optou-se pelo uso de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) do tesouro *Medical Subject Headings* (MeSH), que

foram: “*tranexamicacid*”, “*hip*” e “*arthroplasty*”.

Foram incluídos artigos que atendiam aos seguintes critérios: artigos que abordassem o uso do ATX em artroplastia de quadril, artigos que comparassem o ATX com grupo controle ou placebo (mesmo que o estudo também abrangesse outras comparações), artigos publicados entre 2018 e 2021, textos completos gratuitos, e somente metanálises ou ensaios clínicos controlados randomizados.

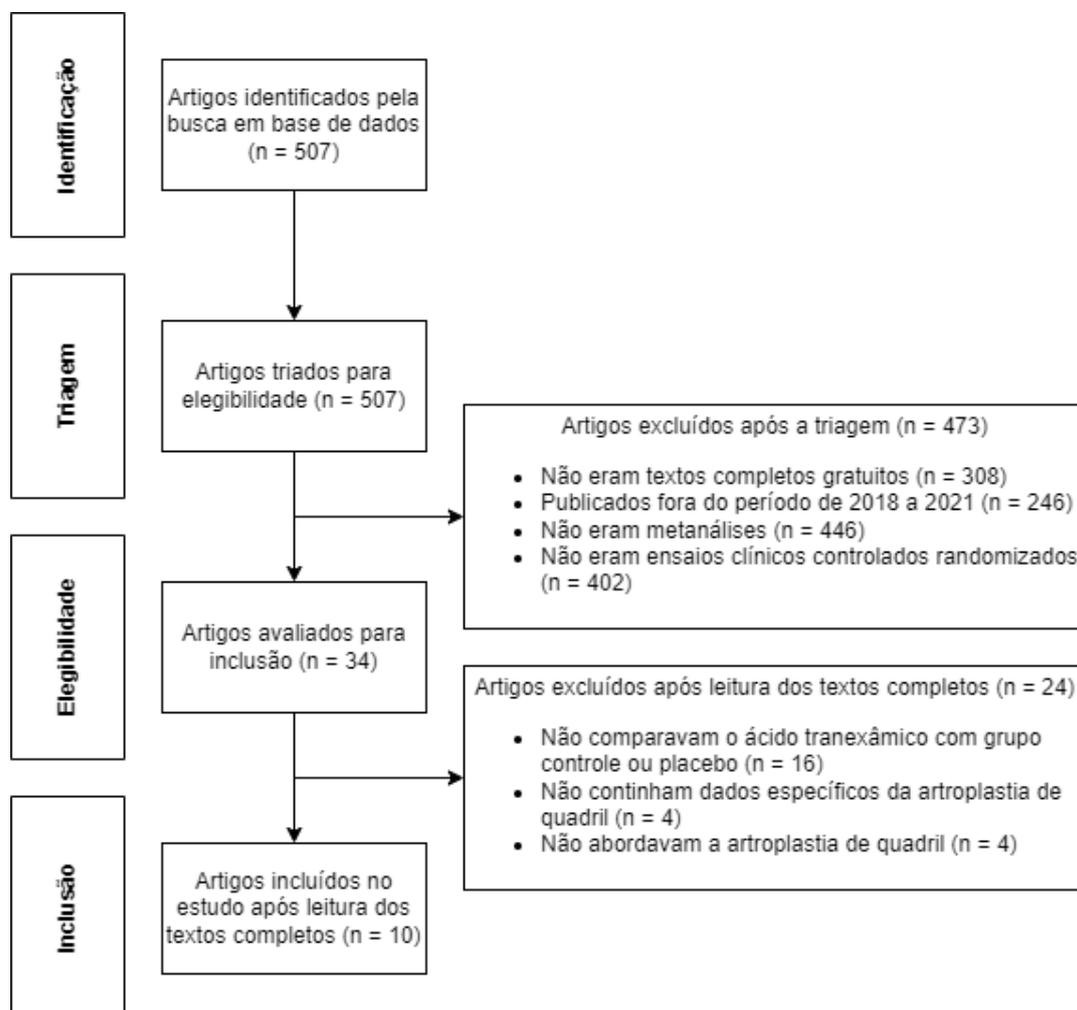
Os critérios de exclusão foram: artigos que não fossem metanálises ou ensaios clínicos controlados randomizados, que não fossem textos completos gratuitos, que fossem publicados fora do período estabelecido, que não comparassem o ATX com grupo controle ou placebo, que não abordassem a artroplastia de quadril, ou que não abordassem adequadamente o objetivo proposto. Não houve critérios de exclusão por idioma.

RESULTADOS

Foram encontrados 507 artigos. Destes, 308 não eram textos completos gratuitos, 246 não eram datados de 2018 a 2021, 446 não eram metanálises, 402 não eram

ensaios clínicos controlados randomizados. Assim, após o estabelecimento de todos esses filtros, foram excluídos 473 artigos. Desta forma, foram avaliados 34 artigos. Destes, após a leitura de todos os textos completos, foram selecionados 10 artigos, pois 16 artigos não comparavam o ATX com grupo controle ou placebo, 4 artigos não continham dados específicos da artroplastia de quadril, e 4 artigos não abordavam a artroplastia de quadril, de modo que os artigos excluídos não possuíam o enfoque necessário para atingir os objetivos do trabalho nem informações de grande relevância para o estudo (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos para esta revisão.



Ensaio clínico controlado randomizados

Foram incluídos nesta revisão seis ensaios clínicos controlados randomizados. A data de publicação variou de 2018 a 2021. As formas de administração envolveram administração intra-articular, administração intravenosa, administração sobre a ferida, e administração pelo tubo de drenagem, com cada dose variando de 10-20 mg/kg a 2-3 g de ATX (Tabela 1).

Tabela 1: Formas de administração do ATX nos ensaios clínicos controlados randomizados.

Ensaio Clínico Controlado Randomizado	Administração de ATX
Pérez-Jimeno <i>et al.</i> (2018) ³¹	2g de ATX administrados topicamente pelo tubo de drenagem mais profundo, que era subsequentemente clampeado durante os primeiros 30 minutos após a administração.
Qiu <i>et al.</i> (2019) ³²	3g de ATX diluídos em 150 mL de solução salina eram administrados em 3 etapas: 50 mL eram administrados sobre o acetábulo e aspirados após 3 minutos, 50 mL injetados no canal femoral, e 50 mL administrados sobre a ferida.
Zhang <i>et al.</i> (2020) ³³	15 mg/kg de ATX intravenoso diluídos em 100 mL de solução salina isotônica, injetados 30 minutos antes da incisão na pele.
Xuet <i>et al.</i> (2019) ³⁴	Injeção tópica intra-articular de 2g de ATX diluídos em 50 mL de solução salina, após a instalação da prótese e o fechamento da cápsula articular. Injeção intravenosa de 20 mg/kg de ATX diluídos em 100 mL de solução salina, 5 minutos antes da incisão na pele.
Zhou <i>et al.</i> (2018) ³⁵	Duas doses intravenosas de 10 mg/kg de ATX diluídos em 100 mL de soro fisiológico, a primeira dose injetada 15 minutos antes da incisão na pele, a segunda dose injetada 3 horas após a primeira dose. Administração tópica intra-articular de 3g de ATX diluídos em 60 mL de soro fisiológico por pelo menos 3 minutos antes de ser aspirado no fim da cirurgia.
Jurajet <i>et al.</i> (2021) ³⁶	Duas doses intravenosas de 1g de ATX diluído em 100 mL de soro fisiológico, a primeira dose injetada antes da incisão na pele, a segunda dose injetada 3 horas depois da primeira dose. Injeção tópica intra-articular de 2g de ATX diluídos em 50 mL de soro fisiológico, sendo 25% da solução aplicado no acetábulo e tecido periacetabular, e o restante da solução usado para irrigar todas as áreas da ferida operatória com potencial de sangramento após a instalação da prótese. O ATX foi mantido no local por pelo menos 5 minutos, sendo removido antes do fechamento fascial.

ATX = ácido tranexâmico.

Metanálises

Foram incluídas quatro metanálises nesta revisão. Destas, duas eram metanálises em rede. A data de publicação variou de 2018 a 2021. As formas de administração de ATX nas metanálises incluíram administração intravenosa dose única, intravenosa múltiplas doses, intra-articular e administração combinada (intravenosa e intra-articular).

DISCUSSÃO

O ensaio clínico randomizado de Pérez-Jimeno *et al.*³¹ avaliou se o acréscimo da administração tópica de ATX dentro de um protocolo de conservação de sangue reduziria a perda sanguínea pós-operatória e as necessidades

de transfusão de hemácias na artroplastia total de quadril primária, sem elevar o risco de complicações tromboembólicas. Um total de 254 pacientes foram randomizados, sendo 129 no grupo controle e 125 no grupo ATX. Não houve diferenças nas taxas de complicação pós-operatória nem de tempo de internação entre os dois grupos. Não foi detectada nenhuma complicação tromboembólica clinicamente aparente durante o período de seguimento de 60 dias. A aplicação tópica de ATX resultou em redução na perda perioperatória de massa eritrocitária e nas taxas de transfusão de hemácias.

Por meio de um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, Qiu *et al.*³² avaliaram o efeito da administração tópica (intra-articular e na ferida) de ATX na perda sanguínea e na taxa de transfusão sanguínea em

pacientes em uso contínuo de aspirina submetidos a artroplastia total de quadril. O placebo era solução salina. Todos os pacientes passaram por ultrassonografia com Doppler antes da alta médica. Foram incluídos 102 pacientes, sendo 55 no grupo ATX e 47 no grupo controle. A perda sanguínea estimada total e a taxa de transfusão sanguínea foram menores no grupo ATX em relação ao grupo controle. Somando os dois grupos, as complicações mais comuns em 90 dias foram equimose incisional, trombose venosa profunda e sangramento na ferida. A taxa global de complicações em 90 dias de seguimento foi significativamente menor no grupo ATX em relação ao grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de cada complicação entre os dois grupos.

O ensaio clínico randomizado de Zhang *et al.*³³ avaliou os efeitos do ATX intravenoso na coagulação sanguínea, e incluiu 174 pacientes que foram submetidos a artroplastia total de quadril. O grupo ATX continha 86 pacientes e o grupo controle continha 88 pacientes. Todos os pacientes passaram por Doppler de membros inferiores no dia 1 de pré-operatório, no dia 7 de pós-operatório e no dia 30 de pós-operatório, ou quando houve suspeita clínica de trombose venosa profunda dentro do seguimento de 30 dias. A média da perda sanguínea total, a média da perda sanguínea no dreno, as taxas de transfusão sanguínea e a média do volume de sangue transfundido foram menores no grupo ATX do que no grupo controle. Não houve diferença estatística entre os dois grupos na perda de sangue visível, na perda de sangue oculto, e na perda sanguínea calculada. No grupo ATX, 9 pacientes tiveram tromboembolismo venoso pós-operatório, sendo 2 tromboembolismos venosos profundos proximais e 7 tromboembolismos venosos profundos na panturrilha, enquanto no grupo controle 8 pacientes tiveram tromboembolismo venoso pós-operatório, sendo 1 trombose venosa profunda proximal e 7 tromboembolismos venosos profundos na panturrilha. Todos os 17 pacientes com trombose venosa profunda confirmada eram assintomáticos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos na incidência de trombose venosa profunda.

O ensaio clínico controlado randomizado de Xu *et al.*³⁴ incluiu 207 pacientes que foram submetidos a artroplastia total de quadril primária e os dividiu aleatoriamente em três grupos: um grupo recebeu injeção tópica intra-articular de ATX (n = 72), um grupo recebeu ATX por meio de injeção intravenosa (n = 68), e um grupo recebeu apenas solução salina, como controle (n = 67). Todos os pacientes passaram por ultrassonografia de rotina para rastreamento de trombose venosa profunda nos dias 4 e 7 de pós-operatório. O seguimento foi de 6 meses. A perda sanguínea total média e as taxas de transfusão sanguínea foram significativamente menores no grupo ATX-tópico e no grupo ATX-intravenoso do que no grupo controle. O volume de drenagem pós-operatório total foi significativamente menor no grupo ATX-tópico do que no grupo controle. Não houve diferença estatisticamente significativa na perda sanguínea intraoperatória média entre os grupos ATX-tópico, ATX-intravenoso e controle. Na análise de tromboelastografia,

comparado com o grupo controle, o grupo ATX intravenoso teve menores valores de TC (tempo de coagulação) e TFC (tempo de formação do coágulo) nos dias 1, 4 e 7 de pós-operatório, maior ângulo α nos dias 4 e 7 de pós-operatório, e maior valor de FMC (firmeza máxima do coágulo) nos dias 1 e 4 de pós-operatório; já o grupo ATX tópico, comparado com o grupo controle, teve apenas menor valor de TC no dia 1 de pós-operatório. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos na incidência de complicações tromboembólicas.

O ensaio clínico controlado randomizado duplo-cego de Zhou *et al.*³⁵ avaliou a eficácia e a segurança de duas vias de administração de ATX, a via intravenosa e o uso tópico. Foram incluídos 170 pacientes submetidos a artroplastia total de quadril, divididos em três grupos na proporção 1:1:1: ATX intravenoso, ATX tópico, e placebo tópico. O placebo era solução salina. Comparado com o grupo placebo, o grupo ATX intravenoso teve significativamente menor perda sanguínea total, menor perda sanguínea no dreno e menor queda na concentração de hemoglobina. E o grupo ATX tópico teve significativamente menor perda sanguínea total e menor queda na concentração de hemoglobina. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ATX e o grupo placebo na perda sanguínea intraoperatória, na necessidade de albumina e na coagulação pós-operatória. Houve três episódios de suspeita de trombose venosa profunda (1 no grupo controle e 2 no grupo ATX tópico); no entanto, todos os três casos suspeitos de trombose venosa profunda tiveram resultado negativo na avaliação com Doppler. As taxas de transfusão sanguínea foram 10,5% menores no grupo ATX intravenoso e 16,9% menores no grupo ATX tópico em relação ao placebo; porém, não atingiram significância estatística. Uma explicação para a ausência de significância estatística nos resultados das taxas de transfusão sanguínea é que pacientes anêmicos não foram excluídos do estudo, de modo que, a despeito da redução na perda sanguínea, para tais pacientes foi mais fácil atingir o gatilho transfusional determinado no protocolo do estudo (concentração de hemoglobina pós-operatória <8 g/dL, ou <10 g/dL associada a sintomas anêmicos).

O ensaio clínico randomizado controlado de Jurajet *et al.*³⁶ avaliou a eficácia e a segurança de duas formas de administração de ATX: a administração sistêmica e o uso tópico intra-articular. Foram incluídos 123 pacientes submetidos a artroplastia total de quadril primária, sendo divididos em 3 grupos na proporção 1:1:1: grupo controle sem o uso de ATX, grupo ATX intravenoso, e grupo ATX tópico intra-articular. Comparado com o grupo controle, o grupo ATX intravenoso teve menor perda sanguínea pós-operatória, menor taxa transfusional (4,9% vs 41,5%) e menor queda nos níveis de hemoglobina do 1º ao 4º dia após a cirurgia (22% vs 26%), todos com significância estatística; não houve diferença estatística na perda sanguínea intraoperatória. O grupo ATX tópico também teve menor perda sanguínea intraoperatória, menor perda sanguínea pós-operatória, menor taxa transfusional (17,1% vs 41,5%) e menor queda nos níveis de hemoglobina do

1º ao 4º dia após a cirurgia (18% vs 26%), com significância estatística. Houve menor incidência de complicações nos grupos ATX em relação ao grupo controle. Não houve evento trombotico nos grupos ATX, enquanto houve 1 caso de trombose venosa profunda no grupo controle.

A metanálise em rede de Yoon *et al.*³⁷ avaliou a eficácia e a segurança de três vias de administração do ATX na artroplastia total de quadril: intravenosa (dose única ou múltiplas doses), intra-articular (tópica), ou combinada (intravenosa e intra-articular). Foram incluídos 25 ensaios clínicos randomizados (n = 2.227). Os 25 ensaios avaliaram as taxas de transfusão sanguínea. Todas as quatro intervenções (intravenosa dose única, intravenosa em múltiplas doses, intra-articular e combinada) reduziram efetivamente as taxas de transfusão sanguínea em comparação com o placebo. Nos 18 ensaios que avaliaram a perda sanguínea total (n = 1.799), todas as quatro intervenções reduziram efetivamente a perda sanguínea total em comparação com o placebo. Nos 11 ensaios que avaliaram a perda no dreno total (n = 827), apenas a administração intravenosa múltipla reduziu a perda no dreno total de forma estatisticamente significativa em comparação com o placebo. Nos 23 ensaios que avaliaram a incidência de trombose venosa profunda (n = 1.982), não houve diferença estatisticamente significativa em comparação com o placebo. Nos 18 ensaios que avaliaram a incidência de embolia pulmonar (n = 1.776), não houve diferença estatisticamente significativa em comparação com o placebo.

A metanálise de Kuo *et al.*³⁸ avaliou a eficácia e a segurança do ATX em artroplastia total de revisão. A queda na concentração de hemoglobina, a taxa de transfusão sanguínea, e o número de unidades de hemácias transfundidas na artroplastia total de quadril de revisão foram significativamente menores no grupo ATX, comparado com o grupo controle. Não houve, porém, diferença estatística entre o grupo ATX e o grupo controle quanto à perda sanguínea na artroplastia total de quadril de revisão.

A metanálise em rede de Zhao *et al.*³⁹ avaliou a eficácia e a segurança de três diferentes intervenções (selante de fibrina, ATX tópico e ATX intravenoso) em pacientes submetidos a artroplastia total de quadril. O grupo controle não recebeu nenhuma das três intervenções. O ATX tópico e o ATX intravenoso reduziram significativamente a perda sanguínea total e as taxas de transfusão sanguínea, em comparação com o controle. Além disso, o uso de ATX (tópico ou intravenoso) não foi associado a aumento na incidência de trombose venosa profunda.

A metanálise de Reale *et al.*⁴⁰ avaliou a segurança do ATX concernente a complicações tromboembólicas em procedimentos cirúrgicos ortopédicos em membros inferiores. No caso das artroplastias de quadril, um total de 2.655 pacientes dos grupos ATX foram comparados a 1.941 controles. Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de eventos tromboembólicos, havendo incidência de 1,1% tanto nos grupos ATX quanto nos grupos controle. A comparação por forma de administração (intravenosa ou intra-articular) do ATX também não mostrou diferença significativa em relação aos controles.

Efeito na perda sanguínea

Todos os estudos que fizeram parte deste trabalho mostraram efetividade do ATX na redução da perda sanguínea, conforme a Tabela 2. As diferentes formas de administração, com diferentes doses, mostraram efetividade neste aspecto. Em todos os estudos, os resultados tiveram significância estatística, com exceção de um. A diferença média (DM) nos estudos variou de uma redução na perda sanguínea de 523,2 mL a 179,35 mL, em comparação com o controle. A razão de chances (RC) variou de 0,31 a 0,51, mostrando efetividade na redução da perda sanguínea, em comparação com o controle.

Tabela 2: Resultados do efeito do ATX na redução da perda sanguínea

Estudo	Tipo de Estudo	Resultados de redução na perda sanguínea (IC95%)
Pérez-Jimeno <i>et al.</i> (2018) ³¹	Ensaio clínico controlado randomizado (n = 254)	DM na perda de massa eritrocitária, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • Absoluta: -189 mL (-128 mL a -250 mL) • Relativa: -9,7% (-6,2% a -13,1%)
Qiu <i>et al.</i> (2019) ³²	Ensaio clínico controlado randomizado (n = 102)	Perda sanguínea estimada total, <i>versus</i> placebo: <ul style="list-style-type: none"> • ATX 897±177 mL <i>vs</i> 1153±345 mL
Zhang <i>et al.</i> (2020) ³³	Ensaio clínico controlado randomizado (n = 174)	Perda sanguínea total, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • ATX 752,5±462,4 mL <i>vs</i> 1032,2±604,0 mL
Xuet <i>et al.</i> (2019) ³⁴	Ensaio clínico controlado randomizado (n = 207)	Perda sanguínea total, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico: 832,7±279,8 mL <i>vs</i> 1093,3±379,7 mL • ATX intravenoso: 834,8±322,9 mL <i>vs</i> 1093,3±379,7 mL
Zhou <i>et al.</i> (2018) ³⁵	Ensaio clínico controlado randomizado (n = 170)	Perda sanguínea total, <i>versus</i> placebo: <ul style="list-style-type: none"> • ATX intravenoso: 1125±514 mL <i>vs</i> 1464±556 mL • ATX tópico: 1211±425 mL <i>vs</i> 1464±556 mL
Jurajet <i>et al.</i> (2021) ³⁶	Ensaio clínico controlado randomizado (n = 123)	Perda sanguínea pós-operatória média, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico: 349,9±219,5 mL <i>vs</i> 791,7±302,2 mL • ATX intravenoso: 474,9±207,3 mL <i>vs</i> 791,7±302,2 mL Soma das perdas sanguíneas intra- e pós-operatória médias, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico: 568,5 mL <i>vs</i> 1091,7 mL • ATX intravenoso: 762,4 mL <i>vs</i> 1091,7 mL
Yoonet <i>et al.</i> (2018) ³⁷	Metanálise em rede (n = 1799)	Perda sanguínea total, <i>versus</i> placebo: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico e intravenoso: RC 0,31 (0,18–0,56) • ATX intravenoso múltiplas doses: RC 0,40 (0,29–0,57) • ATX tópico: RC 0,50 (0,34–0,74) • ATX intravenoso em dose única: RC 0,51 (0,37–0,69)
Kuoet <i>et al.</i> (2018) ³⁸	Metanálise (n = 70)	DM na perda sanguínea, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • -359 mL (-1422 mL a +704 mL)
Zhao <i>et al.</i> (2019) ³⁹	Metanálise em rede (n = 1349)	DM na perda sanguínea total, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico: -179,35 mL (-196,72 mL a -161,97 mL) • ATX intravenoso: -317,00 mL (-590,11 mL a -43,89 mL)

ATX = ácido tranexâmico. IC95% = intervalo de confiança de 95%. DM = diferença média. RC = razão de chances.

Efeito nas taxas de transfusão sanguínea

Todos os estudos que fizeram parte deste trabalho mostraram efetividade do ATX na redução das taxas de transfusão sanguínea, conforme a Tabela 3. As diferentes formas de administração, com diferentes doses, mostraram efetividade neste aspecto. Em todos os estudos os resultados tiveram significância estatística, com exceção de um. A RC nos estudos variou de 0,04 a 0,34, o que simboliza uma redução de 66% a 96% nas chances de haver transfusão sanguínea, em comparação com o controle.

Tabela 3: Resultados do efeito do ATX na redução das taxas de transfusão sanguínea

Estudo	Resultados de redução nas taxas de transfusão sanguínea (IC95%)
Pérez-Jimeno <i>et al.</i> (2018) ³¹	Taxa de transfusão de hemácias, ATX <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • RR 0,37 (0,22–0,63)
Qiu <i>et al.</i> (2019) ³²	Taxa de transfusão sanguínea: <ul style="list-style-type: none"> • ATX 10,9% <i>vs</i> Placebo 34,0%
Zhang <i>et al.</i> (2020) ³³	Taxa de transfusão sanguínea: <ul style="list-style-type: none"> • ATX 24,4% <i>vs</i> Controle 40,9%
Xuet <i>et al.</i> (2019) ³⁴	Taxa de transfusão sanguínea: <ul style="list-style-type: none"> • ATX-tópico 8,3% <i>vs</i> Controle 26,9% • ATX-intravenoso 10,3% <i>vs</i> Controle 26,9%
Zhou <i>et al.</i> (2018) ³⁵	Taxa de transfusão sanguínea: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico: redução de 16,9% em relação ao placebo, sem significância estatística • ATX intravenoso: redução de 10,5% em relação ao placebo, sem significância estatística
Jurajet <i>et al.</i> (2021) ³⁶	Taxa de transfusão sanguínea: <ul style="list-style-type: none"> • ATX intravenoso 4,9% <i>vs</i> Controle 41,5% • ATX tópico 17,1% <i>vs</i> Controle 41,5%
Yoon <i>et al.</i> (2018) ³⁷	Taxa de transfusão sanguínea, <i>versus</i> placebo: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico e intravenoso: RC 0,04 (0,01–0,19) • ATX intravenoso múltiplas doses: RC 0,23 (0,15–0,35) • ATX tópico: RC 0,30 (0,19–0,47) • ATX intravenoso dose única: RC 0,34 (0,25–0,48)
Kuo <i>et al.</i> (2018) ³⁸	Taxa de transfusão sanguínea, ATX <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • RC 0,19 (0,09–0,37)
Zhao <i>et al.</i> (2019) ³⁹	Taxa de transfusão sanguínea, <i>versus</i> controle: <ul style="list-style-type: none"> • ATX tópico: RC 0,24 (0,14–0,41) • ATX intravenoso: RC 0,19 (0,13–0,28)

ATX = ácido tranexâmico. IC95% = intervalo de confiança de 95%. RR = risco relativo. RC = razão de chances.

Efeito na incidência de complicações tromboembólicas

Como o ATX é um antifibrinolítico, é comum haver dúvidas quanto à sua segurança com relação a complicações tromboembólicas. No entanto, em todos os estudos que analisaram o efeito do ATX na incidência de complicações tromboembólicas, o ATX não foi associado a aumento na incidência de tais complicações. Em todas as diferentes formas de administração, com diferentes doses, não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de complicações tromboembólicas (Tabela 4).

Tabela 4: Resultados do efeito do ATX na incidência de complicações tromboembólicas.

Estudo	Incidência de complicações tromboembólicas
Pérez-Jimeno <i>et al.</i> (2018) ³¹	Não foi detectada nenhuma complicação tromboembólica clinicamente aparente durante o período de seguimento de 60 dias.
Qiu <i>et al.</i> (2019) ³²	Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de complicações tromboembólicas.
Zhang <i>et al.</i> (2020) ³³	Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de trombose venosa profunda.
Xuet <i>et al.</i> (2019) ³⁴	Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de complicações tromboembólicas.
Zhou <i>et al.</i> (2018) ³⁵	Todos os três casos suspeitos de trombose venosa profunda (1 no grupo placebo e 2 no grupo ATX tópico) tiveram resultado negativo na avaliação com Doppler.

Jurajet <i>et al.</i> (2021) ³⁶	Não houve evento trombótico nos grupos ATX, enquanto houve 1 caso de trombose venosa profunda no grupo controle.
Yoonet <i>et al.</i> (2018) ³⁷	Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de complicações tromboembólicas (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) em qualquer forma de administração do ATX em comparação com o placebo.
Zhao <i>et al.</i> (2019) ³⁹	O uso de ATX (tópico ou intravenoso) não foi associado a aumento na incidência de trombose venosa profunda, em comparação com o controle.
Realet <i>et al.</i> (2021) ⁴⁰	Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de tromboembolismo venoso.

ATX = ácido tranexâmico.

CONCLUSÃO

Após a análise dos resultados obtidos nos ensaios clínicos controlados randomizados e nas metanálises, inclusive metanálises em rede, que fizeram parte deste trabalho, conclui-se que o ácido tranexâmico é efetivo na artroplastia de quadril, com resultados animadores. Assim, a administração de ácido tranexâmico se mostra uma potente e segura opção a ser incluída no pacote de gerenciamento de sangue do paciente na artroplastia de quadril, diminuindo a perda de sangue e a taxa de transfusões sanguíneas e, conseqüentemente, reduzindo complicações clínicas relacionadas à transfusão, economizando gastos financeiros e atendendo a demanda de pacientes que não aceitam as transfusões, tais como as Testemunhas de Jeová, sem elevar a incidência dos temidos eventos tromboembólicos. Desta forma, há potencial de maior difusão da sua utilização na prática cirúrgica ortopédica.

REFERÊNCIAS

- Veronese N, Maggi S. Epidemiology of Hip Fracture and Social Costs. In: Falaschi P, Marsh D, editors. *Orthogeriatrics: Practical Issues in Geriatrics*. Cham, Suíça: Springer; 2017. p.19-30. doi:[10.1007/978-3-319-43249-6_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43249-6_2)
- Aubrun F. Fracture de l'extrémité supérieure du fémur du patient âgé : aspect épidémiologique, facteurs de risque. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011;30(10):e37-e39. doi:[10.1016/j.annfar.2011.08.010](https://doi.org/10.1016/j.annfar.2011.08.010)
- Kjærvik C, Stensland E, Byhring HS, Gjertsen JE, Dybvik E, Søreide O. Hip fracture treatment in Norway: deviation from evidence-based treatment guidelines: data from the Norwegian Hip Fracture Register, 2014 to 2018. *Bone Jt Open.* 2020;1(10):644-653. doi:[10.1302/2633-1462.110.BJO-2020-0124.R1](https://doi.org/10.1302/2633-1462.110.BJO-2020-0124.R1)
- Veronese N, Kolk H, Maggi S. Epidemiology of Fragility Fractures and Social Impact. In: Falaschi P, Marsh D, editors. *Orthogeriatrics: The Management of Older Patients with Fragility Fractures*. Cham, Suíça: Springer; 2021. p.19-34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565577/>. doi:[10.1007/978-3-030-48126-1_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-48126-1_2)
- Cortet B. Épidémiologie de l'ostéoporose: l'incidence des fractures de hanche diminue. *Rev Prat.* 2012;62(2):175-179.
- Bhandari M, Einhorn TA, Guyatt G, Schemitsch EH, Zura RD, Sprague S, *et al.* Total Hip Arthroplasty or Hemiarthroplasty for Hip Fracture. *N Engl J Med.* 2019;381(23):2199-2208. doi:[10.1056/NEJMoa1906190](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1906190)
- Moerman S, Mathijssen NMC, Tuinebreijer WE, Vochteloo AJH, Nelissen RGHH. Hemiarthroplasty and total hip arthroplasty in 30,830 patients with hip fractures: data from the Dutch Arthroplasty Register on revision and risk factors for revision. *Acta Orthop.* 2018;89(5):509-514. doi:[10.1080/17453674.2018.1499069](https://doi.org/10.1080/17453674.2018.1499069)
- Emara WM, Moez KK, Elkhouly AH. Topical versus intravenous tranexamic acid as a blood conservation intervention for reduction of post-operative bleeding in hemiarthroplasty. *Anesth Essays Res.* 2014;8(1):48-53. doi:[10.4103/0259-1162.128908](https://doi.org/10.4103/0259-1162.128908)
- Varacallo M, Luo TD, Johanson NA. Total Hip Arthroplasty Techniques. [Updated 2021 Jul 25]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507864/>
- Lespasio MJ, Sultan AA, Piuze NS, Khlopas A, Husni ME, Muschler GF, *et al.* Hip Osteoarthritis: A Primer. *Perm J.* 2018;22:17-084. doi:[10.7812/TPP/17-084](https://doi.org/10.7812/TPP/17-084)
- Fagotti L, Ejnisman L, Miyahara HS, Gurgel HMC, Croci AT, Vicente JRN. Use of closed suction drainage after primary total hip arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *Rev Bras Ortop.* 2018;53(2):236-243. doi:[10.1016/j.rboe.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/j.rboe.2018.01.001)
- Huebner BR, Dorlac WC, Cribari C. Tranexamic Acid Use in Prehospital Uncontrolled Hemorrhage. *Wilderness & Environmental Medicine.* 2017;28(2 Suppl.):S50-S60. doi:[10.1016/j.wem.2016.12.006](https://doi.org/10.1016/j.wem.2016.12.006)
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, *et al.* The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019;23(1):98. doi:[10.1186/s13054-019-2347-3](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2347-3)
- Pinto MA, Silva JG, Chedid AD, Chedid MF. Use of tranexamic acid in trauma patients: an analysis

- of cost-effectiveness for use in Brazil. *Arq Bras Cir Dig.* 2016;29(4):282-286. doi:10.1590/0102-6720201600040017
15. Stein-Wit MA, Meijer K. Tranexaminezuur: breed toepasbaar, weinig risico's [Tranexamic acid: widely applicable, few risks]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2021;165:D5209.
 16. Astrup J. Igantifibrinolytisk behandling af subaraknoidalblødning med tranexamsyre ["Ultra-early" antifibrinolytic treatment of subarachnoidal bleeding with tranexamic acid]. *Ugeskr Laeger.* 2006;168(11):1107-1111.
 17. Butler FK, Giebner SD, McSwain N, Pons P. *Prehospital Trauma Life Support, Military Edition.* 8th ed. Burlington, MA: Jones and Bartlett Learning; 2014.
 18. Wang Z, Zhang HJ. Comparative effectiveness and safety of tranexamic acid plus diluted epinephrine to control blood loss during total hip arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):242. doi:10.1186/s13018-018-0948-1
 19. Silva Junior JM, Rezende E, Amendola CP, Tomita R, Torres D, Ferrari MT, *et al.* Red blood cell transfusions worsen the outcomes even in critically ill patients undergoing a restrictive transfusion strategy. *Sao Paulo Med J.* 2012;130(2):77-83. doi:10.1590/s1516-31802012000200002
 20. Dunne JR, Malone DL, Tracy JK, Napolitano LM. Allogenic blood transfusion in the first 24 hours after trauma is associated with increased systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and death. *Surg Infect (Larchmt).* 2004;5(4):395-404. doi:10.1089/sur.2004.5.395
 21. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma.* 2003;54(5):908-914. doi:10.1097/01.TA.0000022460.21283.53
 22. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(2):132-139. doi:10.1001/2013.jamainternmed.1001
 23. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood.* 2019;133(17):1840-1853. doi:10.1182/blood-2018-10-860809
 24. Coates TD. Iron overload in transfusion-dependent patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019(1):337-344. doi:10.1182/hematology.2019000036
 25. Goel R, Tobian AAR, Shaz BH. Noninfectious transfusion-associated adverse events and their mitigation strategies. *Blood.* 2019;133(17):1831-1839. doi:10.1182/blood-2018-10-833988
 26. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, *et al.* Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion.* 2017;57(6):1347-1358. doi:10.1111/trf.14006
 27. Frank SM, Wick EC, Dezern AE, Ness PM, Wasey JO, Pippa AC, *et al.* Risk-adjusted clinical outcomes in patients enrolled in a bloodless program. *Transfusion.* 2014;54(10 Pt 2):2668-2677. doi:10.1111/trf.12752
 28. Freedman J, Luke K, Monga N, Lincoln S, Koen R, Escobar M, *et al.* A provincial program of blood conservation: The Ontario Transfusion Coordinators (ONTraC). *Transfus Apher Sci.* 2005;33(3):343-349. doi:10.1016/j.transci.2005.07.011
 29. Trentino KM, Farmer SL, Swain SG, Burrows SA, Hofmann A, Ienco R, *et al.* Increased hospital costs associated with red blood cell transfusion. *Transfusion.* 2015;55(5):1082-1089. doi:10.1111/trf.12958
 30. Watch Tower Bible and Tract Society of Pennsylvania. *Por que as Testemunhas de Jeová não aceitam transfusão de sangue?*. Disponível em: <https://www.jw.org/pt/testemunhas-de-jeova/perguntas-frequentes/por-que-testemunhas-jeova-nao-transfusao-sangue/> [Acesso em 04 de maio de 2021].
 31. Pérez-Jimeno N, Muñoz M, Mateo J, Mayoral AP, Herrera A. Efficacy of topical tranexamic acid within a blood-saving programme for primary total hip arthroplasty: a pragmatic, open-label randomised study. *Blood Transfus.* 2018;16(6):490-497. doi:10.2450/2018.0133-18
 32. Qiu J, Sun X, Zhang W, Ke X, Yang G, Zhang L. Effect of topical tranexamic acid in total hip arthroplasty patients who receive continuous aspirin for prevention of cardiovascular or cerebrovascular events: A prospective randomized study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019;105(7):1327-1332. doi:10.1016/j.otsr.2019.06.018
 33. Zhang XC, Sun MJ, Pan S, Rui M, Zhao FC, Zha GC, *et al.* Intravenous administration of tranexamic acid in total hip arthroplasty does not change the blood coagulopathy: a prospective thrombelastography analysis. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2020;28(3):2309499020959516. doi:10.1177/2309499020959516
 34. Xu X, Jiang J, Liu W, Li X, Lu H. Application of thrombelastography to evaluate the effect of different routes administration of tranexamic acid on coagulation function in total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):430. doi:10.1186/s13018-019-1497-y
 35. Zhou KD, Wang HY, Wang Y, Liu ZH, He C, Feng JM. Is topical or intravenous tranexamic acid preferred in total hip arthroplasty? A randomized, controlled, noninferiority clinical trial. *PLoS One.* 2018;13(10):e0204551. doi:10.1371/journal.pone.0204551
 36. Juraj M, Jaroslav V, Gažová A, Žufková V, Kyselovič J, Šteňo B. Evaluation of efficacy and safety of systemic and topical intra-articular administration of tranexamic

- acid in primary unilateral total hip arthroplasty. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(26):e26565. doi:10.1097/MD.00000000000026565
37. Yoon BH, Kim TY, Ko YS, Lee YK, Ha YC, Koo KH. Optimal use of tranexamic acid for total hip arthroplasty: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206480. doi:10.1371/journal.pone.0206480
38. Kuo FC, Lin PY, Wang JW, Lin PC, Lee MS, Chen AF. Intravenous tranexamic acid use in revision total joint arthroplasty: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:3163-3170. doi:10.2147/DDDT.S175407
39. Zhao Z, Ma J, Ma X. Comparative efficacy and safety of different hemostatic methods in total hip arthroplasty: a network meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):3. doi:10.1186/s13018-018-1028-2
40. Reale D, Andriolo L, GURSOY S, Bozkurt M, Filardo G, Zaffagnini S. Complications of Tranexamic Acid in Orthopedic Lower Limb Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6961540. doi:10.1155/2021/6961540

REFORMA PSIQUIÁTRICA E EMANCIPAÇÃO DA PESSOA EM SOFRIMENTO MENTAL

PSYCHIATRIC REFORM AND EMANCIPATION OF THE PERSON IN MENTAL SUFFERING

Luis Fernando P. Mendes¹; Danilo B. Ribeiro²

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

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

RESUMO:

Introdução: A Reforma Psiquiátrica é entendida como um marco histórico, que compreende uma época marcada por denúncias e mudanças de como a saúde mental era praticada com desdobramentos importantes. Assim, diversos modelos de desinstitucionalização foram aplicados no mundo e diferentes dispositivos foram criados a fim de diminuir os leitos dos manicômios até a sua extinção. O objetivo deste trabalho é apresentar o censo psicossocial realizado em um hospital psiquiátrico e identificar o papel que os dispositivos têm no processo de desinstitucionalização do internos. **Métodos:** Trata-se de um relato de experiência, fundamentando a vivência com a literatura encontrada. **Resultados:** Foram 110 internos entrevistados, sendo a maioria homem, de raça branca, distribuídos por 16 municípios. Diferentes dados indicaram que o motivo da permanência na internação atual é o próprio processo manicomial, por demonstrar a inadequação da clínica em tratar os internos, e o longo período de internação e isolamento que eles estão sujeitos. Diante desse perfil, foi estabelecido estratégias envolvendo os dispositivos da atenção básica, a fim de fornecer acolhimento e adequada assistência psicossocial. Além disso, os dispositivos garantem o direito a moradia, renda e cidadania. **Conclusão:** Diante desses pacientes institucionalizados, os dispositivos desempenham papel além do tratamento correto, mas como emancipadores desses egressos dos hospitais psiquiátricos. O ambiente pleno desses centros de saúde e suas atividades permitiram o exercício da cidadania e liberdade.

Descritores: Reforma Psiquiátrica; Desinstitucionalização; Atenção Psicossocial;

ABSTRACT:

Introduction: The Psychiatric Reform is understood as a historical landmark, which comprises a time marked by complaints and changes in how mental health was practiced. Thus, different devices were created in order to reduce the beds of asylums until their extinction. The objective of this work is to present the psychosocial census carried out in a psychiatric hospital and to identify the role that the devices have in the process of deinstitutionalization of inmates. **Methods:** This is an experience report, basing the experience with the literature found. **Results:** There were 110 inmates interviewed, most of them male, white, spread across 16 municipalities. Different data indicated that the reason for staying in the current hospitalization is the institutionalization process itself, as it demonstrates the inadequacy of the clinic in treating the inmates, and the long period of hospitalization and isolation that they are subjected to. Given this profile, strategies were established involving primary care devices, in order to provide reception and adequate psychosocial assistance. In addition, the devices guarantee the right to housing, income and citizenship. **Conclusion:** Faced with these institutionalized patients, the devices played a role in addition to the correct treatment, but as emancipators of these former psychiatric hospitals. The full environment of these health centers and their activities allowed the exercise of citizenship and freedom.

Keywords: Psychiatric Reform; Deinstitutionalization; Psychosocial care.

INTRODUÇÃO

A Reforma Psiquiátrica é entendida como um marco histórico, com processos políticos complexos, com participação de diferentes instituições do Estado e da sociedade, deflagrada a partir da crise do modelo manicomial e da reivindicação por movimentos sociais pelos direitos dos pacientes psiquiátricos. O movimento teve início na década de 1970, com a formação do Movimento dos Trabalhadores em Saúde Mental (MTSM), que integravam entre eles, trabalhadores do movimento sanitarista, sindicalistas, familiares e pacientes com história de longas internações (1). A partir do MTSM, inicia-se uma época de denúncias do modelo hospitalocêntrico e sua violência, muito influenciado pelos processos de desinstitucionalização na

Itália (2-4). O modelo vigente era baseado no alienismo, que determinava a internação dos pacientes em colônias agrícolas ou hospitais-colônia, que eram espaços afastados dos grandes centros urbanos, com tratamentos fundamentados no isolamento desses indivíduos da perturbação da cidade e no trabalho rural como reorganizador da psique (5). A reforma psiquiátrica daria um passo no campo judiciário e legislativo, com um projeto de lei apresentado pelo deputado Paulo Delgado (PT-MG) ao congresso em 1989, que regulamentaria os direitos dos indivíduos em sofrimento mental e uma progressiva extinção dos manicômios. A lei foi sancionada pelo presidente em 2001, após 12 anos de tramitações entre a Câmara dos Deputados e o Senado Federal, e até então estava em vigor uma Lei de 1934, do

governo Vargas, que possibilitava a internação de qualquer indivíduo por um laudo médico que poderia ser solicitado por qualquer pessoa, independente da natureza da relação dela com o paciente a ser internado (1, 2, 3).

Durantes os processos de desinstitucionalização no mundo que antecederam a reforma brasileira, diferentes modelos de assistência psiquiátrica foram aplicados de acordo com as condições encontradas. Foi no modelo de saúde mental americano, por exemplo, que surgiu o conceito de “desinstitucionalização”, com a ideia de reduzir o número de pacientes ingressantes aos hospitais psiquiátricos e seu tempo de internação, tornando esses hospitais defasados e superados (1, 5). A proposta era descentralizar a assistência em saúde mental criando outros espaços de ação, como oficinas, abrigos e centros de saúde mental, baseada na prevenção de transtornos mentais, no tratamento precoce das pessoas com essas condições e na reinserção delas à sociedade. Por esse motivo, o modelo obteve um caráter comunitário, isto é, os profissionais envolvidos no trabalho possuíam um papel de agente social, auxiliando o usuário não só no âmbito pessoal, mas assim também nas crises familiares, de relações sociais e/ou de trabalho. Outra experiência relevante foi a Política de Setor na França, que pela primeira vez determinava uma política mais capilarizada, organizada por setores baseados na regionalização do serviço, que era determinado pela distribuição demográfica territorial. A grande questão envolvida nessas experiências citadas é que mesmo com esses programas implementados, os centros de saúde mental e os outros espaços não descentralizaram o serviço dos hospitais psiquiátricos, pelo contrário, aumentaram a demanda e se transformaram em grandes captadores de pacientes psiquiátricos, responsáveis pelo aumento das internações (2, 4, 6).

A reforma psiquiátrica italiana foi a experiência que de fato mais influenciou a reforma brasileira. O trabalho feito na Itália e o intercâmbio de ideais de Franco Basaglia em suas diversas visitas aos hospitais psiquiátricos no Brasil, desencadearam o movimento de reforma psiquiátrica brasileira, principalmente em Minas Gerais, quando visitou o Hospital Colônia de Barbacena e denunciou mundialmente a situação encontrada, definindo o hospital como “um campo de concentração nazista” (3). O trabalho de Basaglia na Itália foi influenciado pelas experiências da França e EUA, que também era baseado na regionalização de serviço social, mas diferentes delas, os dispositivos italianos, os Centros de Saúde Mental (CSM), ofereciam auxílio nas crises dos usuários até mesmo em condições mais graves. Os CSM não são apenas a continuidade do tratamento dos hospitais, eles possuem condutas próprias que envolviam todos os fatores que cercam o paciente, sendo uma transformação da forma que a sociedade e as instituições lidam com esses indivíduos (2). No Brasil, diferentes estratégias foram adotadas, como a criação do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS), que fortalece a assistência extra-hospitalar na saúde mental, as Residências Terapêuticas, que garante acesso a moradia, e o Programa de Volta Para Casa (PVC), o qual garante o

acesso a renda.

OBJETIVOS

PRIMÁRIO: Apresentar o censo realizado na instituição, descrevendo a população da clínica quanto as suas características gerais e, principalmente, no âmbito de suas atividades diárias, sua autonomia e sua internação hospitalar.

SECUNDÁRIO: Diante do perfil da população, discutir o papel desempenhado pelos dispositivos da rede de atenção a saúde mental dentro do contexto da ressocialização e da garantia de direitos dos pacientes com transtornos mentais.

MÉTODOS:

Trata-se de um relato de experiência, fundamentando a vivência em saúde mental na graduação de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) com a literatura encontrada sobre o tema. O censo psicossocial foi realizado com a população da Clínica de Repouso Santa Lúcia, em Nova Friburgo-RJ, entre os dias 15 de junho e 01 de julho de 2021, e participaram, além dos internos da medicina pela UNIFESO, a Secretaria de Estado de Saúde, representada pela Coordenação de Atenção Psicossocial e pelo Núcleo Estadual de Saúde Mental, e 16 municípios internantes, entre os principais estão Nova Friburgo, sede e maior número de pacientes internados, e Teresópolis. Todo o censo, seus dados e conclusões discutidos neste trabalho, estão disponíveis no site oficial do Ministério Público do Estado do Rio de Janeiro (MPRJ), publicado em setembro de 2021, de acordo com a Apresentação Preliminar do Censo Psicossocial da Clínica de Repouso Santa Lúcia em Nova Friburgo (RJ) realizada em agosto de 2021 (7).

A metodologia utilizada foi descritiva e analítica, buscando correlacionar o evento com o marco histórico, enfatizando os eventos ocorridos e instituições, organizações e pessoas envolvidas. Para fundamentar a discussão, foram utilizados documentos oficiais de instituições governamentais, artigos pesquisados e livros que abordassem a reforma psiquiátrica, seus antecedentes e seus desdobramentos, e os dispositivos da rede de cuidados, como o CAPS, as Residências Terapêuticas e outras ferramentas que auxiliam o processo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Ao todo, foram 110 entrevistados, cujo perfil é majoritariamente do sexo masculino (83; 75%), de raça branca (63; 57%), solteiro (73 do total); com a maioria se

concentrando na faixa etária de 39 a 58 anos (61). Do total, 52 pacientes são originários de Nova Friburgo, 27 de Teresópolis, e o restante distribuídos entre Cachoeiras de Macacu (7), Bom Jardim (5), Duas Barras (4), Cordeiro (3), Sta. Maria Madalena (3), Guapimirim (2), São Sebastião do Alto (2), Cabo Frio (1), Cantagalo (1), Rio de Janeiro (1), São José do Vale do Rio Preto (1) e Trajano de Moraes (1). A principal dificuldade encontrada foi a carência de registros pelo hospital, em todos os quesitos do censo, principalmente em relação as internações anteriores e atual, visto que além da coletada de dados na própria entrevista com os internos, houve uma busca nos prontuários encontrados na instituição. Por isso, em quase todos os aspectos divulgados há uma parcela denominada como “sem informação” ou “informação ignorada”, principalmente em relação as datas da primeira internação psiquiátrica na Clínica de Repouso Santa Lúcia, em que se constatou 80 indivíduos “sem resposta”. Em relação à escolaridade e situação laborativa desses pacientes, apenas 11 pessoas possuem 1º grau completo, 46 têm 1º grau incompleto e há 14 analfabetos. Além disso, muitos deles estavam desempregados (30), inativos sem benefícios (13) ou em benefício (16), ou inseridos no mercado de trabalho informal sem carteira assinada (16) na época que foram internados.

Em relação a internação hospitalar atual, evidenciou que são pacientes de longa internação, sendo que 104 do total estão internados há mais de 1 ano, 87 destes estão há mais de 2 anos. Próprio da instituição manicomial, pelo menos metade dessas pessoas tem como motivo de sua permanência o seu transtorno mental, como se a condição psíquica por si só justificaria a continuidade da internação. Ademais, 26 pessoas têm sua internação justificada por precariedade social, 14 por determinação judicial, um paciente por doença clínica, 4 com motivos diversos e 10 pessoas “sem informações”. Ao considerar outros dados, o cenário de isolamento fica ainda mais característico, observando-se que a maioria dos entrevistados não sai de licença (62 do total), e apenas 2 pacientes saem de licença desacompanhado e 24 somente se acompanhado, considerando que nenhum deles têm sua saída do hospital com frequência de pelo menos uma vez por semana. Além disso, apesar da maioria receber visitas de familiares, elas ocorrem de forma eventual pra boa parte desses pacientes (35), e apenas 10 dos entrevistados recebem visitas semanalmente.

A equipe do censo relatou inadequação da clínica no tratamento de qualquer transtorno mental, que, além dos aspectos já citados anteriormente, como as atividades diárias limitadas e o completo isolamento imposto aos pacientes, observou-se uma série de condutas com múltiplos medicamentos (105 internos do total), sendo que a maioria absoluta não estava em crise e muitos apresentavam sinais de impregnação por antipsicóticos. Por isso, é evidente a necessidade de discutir a conduta aplicada nesse caso, pois há o prejuízo que os fármacos podem causar ao desenvolvimento de suas habilidades subjetivas, estas que poderiam ser alcançadas por outras maneiras de tratamento.

Esses efeitos adversos podem ser bastante incapacitantes, o que contribui essencialmente para a realidade de exclusão social que o indivíduo se encontra (8). Além disso, a maior parte da população da clínica apresentou dados de autonomia e atividade diária muitos restritos a afazeres básicos, com a maior parte realizando higiene pessoal e alimentação de forma independente, porém sem fazer nenhuma outra atividade sistemática durante o dia e apenas caminha pela clínica.

Diante do perfil dessa população e da discussão gerada em torno dela, a equipe do censo elaborou uma série de orientações, que envolvem diferentes dispositivos da rede de atenção psicossocial, além de diferentes ferramentas criadas para possibilitar a alta e consequente processo de recuperação dessas pessoas, com alternativas de abordagem. É importante ressaltar que apesar de já existir essas estratégias, o processo completo de alta e deinsitucionalização é demorado, é necessário meses para a conclusão, e alguns internos têm pendência a ser resolvida, como no caso das internações judiciais, que somam 35 pacientes, e a curatela de 52 pacientes que não são curatelados. Entre esses dispositivos, será discutido o Programa de Volta Para Casa, o Centro de Atenção Psicossocial e o Serviço em Residência Terapêutica, sendo estabelecido o papel que esses dispositivos desempenham na reabilitação dos internos.

Programa de Volta Para Casa (PVC)

O Programa de Volta Para Casa foi estabelecido pelo projeto de lei federal 10.708 encaminhada ao Congresso pelo então presidente Luiz Inácio Lula da Silva em 2001, sendo aprovada e sancionada em 2003, e é tido como uma das estratégias do Ministério da Saúde na Política Nacional de Saúde Mental (9). Trata-se de uma das ferramentas mais eficientes no processo de reinsertão do indivíduo egresso de hospitalizações longas, sendo uma forma de garantia de renda a essas pessoas, como na população estudada em que apenas 43 pacientes possuíam algum acesso a renda (39%). Por causa do longo tempo de enclausuramento, os indivíduos podem ter dificuldades para conseguir emprego ou se sustentar, necessitando de subsídios para estabilização financeira. Através de uma espécie de auxílio-reabilitação, um valor mensal de R\$ 500,00 é pago diretamente ao beneficiário, o que estimula a autonomia e liberdade deles, possibilitando o exercício de cidadania e de direitos civis. Devido ao longo tempo de internação, parte dos possíveis beneficiários não possuem documentos básicos necessários para o cadastramento no Programa, o que dificulta o fortalecimento e evolução da ferramenta.

O Centro de Atenção Psicossocial (CAPS)

Um pouco menos de 1/3 do total de pacientes tiveram recomendação de alta e acompanhamento na atenção básica, tendo o CAPS como referência. Trata-se da principal estratégia contrária ao modelo hospitalocêntrico, a qual fortalece a assistência psiquiátrica extra-hospitalar baseada no cuidado em liberdade, fato fundamental para diminuição de leitos em manicômios (1, 9). O CAPS

surge como substituto dos hospitais, por ter papel no acolhimento das pessoas em sofrimento mental, egressos ou não de longas internações, fornecendo atendimento clínico diário e acompanhamento individualizado, capaz de lidar com pacientes em crise, evitando as internações (10). Em saúde mental e atenção psicossocial, a crise é entendida como resultado de diferentes fatores envolvendo terceiros, acarretada por uma situação mais social do que biológica, que não necessariamente reflete um momento de transtorno pela condição psíquica (2). Assim, é importante para o sucesso do controle da crise entender e ouvir as partes envolvidas, com comprometimento em ajudá-las na resolução de seus problemas. Desta forma, é importante a confiança do usuário no CAPS, estabelecendo relações afetivas e reais com os profissionais que lidam com ele. Nesse contexto, o paciente é protagonista de sua história, sendo estimulado a não somente se responsabilizar pelo seu próprio tratamento, como pensar nas suas escolhas, projetos, vontades, laços familiares, relacionamento com amigos e vizinhos. Cada usuário possui um projeto terapêutico (PT) próprio, o que também faz parte do planejamento elaborado pela equipe do censo. A partir desse desenvolvido a partir das características e necessidades individuais. A partir desse projeto terapêutico, o CAPS fornece 3 tipos de atendimento básicos:

- *Atendimento Intensivo:* Como o próprio nome dá a entender, é o atendimento diário, de forma contínua; o paciente se encontra em situação grave, de sério sofrimento mental.
- *Atendimento Semi-Intensivo:* Uma faixa intermediária, em que o paciente ainda precise do acompanhamento direto, porém seu sofrimento e outras dificuldades já se encontram atenuados.
- *Atendimento Não-Intensivo:* É para aqueles que não precisam de acompanhamento contínuo; eventual atendimento.

Outra forma de organização do CAPS é a regionalização do serviço de acordo com a população do município ou região que o centro se encontra e com o tipo de serviço daquele local. Há 3 divisões quanto a capacidade de atendimento, entre CAPS I, II e III, e duas categorias, CAPSad e CAPSi, caracterizados pela demanda dos usuários.

- *CAPS I:* população menor, de até 70.000 habitantes, com funcionamento diário de segunda a sexta.
- *CAPS II:* populações maiores, até 200.000 habitantes, com funcionamento semelhante ao I.
- *CAPS III:* Se diferenciam pelo atendimento diário e noturno, durante os 7 dias da semana.
- *CAPSi:* atendimento diário para a população infantojuvenil.

CAPSad: atendimento diário para a população com problemas relacionados ao uso de álcool e outras drogas. Possui leitos para tratamento de desintoxicação.

Somado a isso, o CAPS pode possuir uma articulação com a rede de atenção básica, através da Rede de Atenção Psicossocial, criada pela portaria 30.088 de 2011, que estabelece a integração entre os dispositivos. Isto é essencial a fim de melhorar o serviço de cuidado. Além do acolhimento e acompanhamento diário, é importante na identificação, prevenção e tratamento de outras doenças clínicas, como a doença obstrutiva crônica e a hepatite C, que mantém elevada prevalência em pacientes com transtornos mentais, principalmente os egressos de internações associado ao tabagismo ou uso de outras substâncias (11, 12). A rede de atenção psicossocial também possui componentes de atenção de urgência e emergência, que compreende a UPA 24 horas, Unidades Básicas de Saúde e as Salas de Estabilização.

Não somente o atendimento individual é importante, há outras atividades que compõe o trabalho feito no CAPS, como as oficinas terapêuticas em grupo, que se destacam pelas diferentes formas de serem aplicadas. Essas oficinas podem servir como fonte de renda quando envolvida uma atividade específica, como culinária, artesanato e costura, que também têm o efeito terapêutico. Além disso, as oficinas podem ser alfabetizadoras, para os muitos usuários que não tiveram acesso à educação, como na população estudada, que consta com pelo menos 14 analfabetos. Ainda sobre a população, apenas 13 pacientes realizam atividades sistemáticas, e a maioria deles apenas caminha pela clínica durante o dia, característico do próprio processo de institucionalização. Essas oficinas diversas produzem diferentes resultados por trabalharem diferentes aspectos, então podem ser direcionadas de acordo com o objetivo. Vale destacar, por exemplo, as oficinas de artes plásticas, que para muitas condições psíquica serve como uma forma de organização psíquica, principalmente da linguagem, com representações de cotidiano, memória, e até mesmo da situação de exclusão que eles vivem. Somado a isso, o ambiente deve ser acolhedor e o terapeuta se basear na relação de afetividade com o usuário, o que também atribui para o caráter reorganizador da atividade. É interessante como este conceito do trabalho como forma de recuperação do indivíduo em sofrimento mental já estava presente nas ideias de Phillipe Pinel e no alienismo, porém nesse momento foi aplicada de uma outra perspectiva (13, 14).

É necessário ressaltar que a participação familiar auxilia na reabilitação dos usuários, sendo a principal rede de apoio dos pacientes da clínica Santa Lúcia (66 do total). Há espaços para atendimento e orientação da família, visto que muitos dos familiares enfrentam dificuldades em assumir a responsabilidade no tratamento do paciente, pela noção de sobrecarga percebida por eles, como problemas no cotidiano e dificuldades financeiras devido à condição dessas pessoas (15). Existem também as atividades comunitárias, normalmente externas, baseada na troca social, em que promove participação do indivíduo na sociedade e estimula a quebra de estigmas, integrando o CAPS à comunidade. Além disso, é uma forma dessas pessoas ocuparem os espaços urbanos e desenvolver memória e afeto

pelo bairro ou cidade em que elas vivem, importante na formação da própria individualidade, entendendo sua relação com o meio em que vive (16).

As Residências Terapêuticas (RT)

É importante ressaltar que um dos principais problemas encontrados nos processos de desinstitucionalização nos hospitais psiquiátricos era um elevado número de pessoas sem local de moradia. Devido ao longo tempo enclausurado, os pacientes podem se deparar com uma estrutura familiar precária, às vezes a própria família não os aceita, ou até eles mesmo não desejam o retorno familiar (2). No caso da população dessa clínica em Nova Friburgo, mais da metade dos entrevistados eram moradores do hospital sem lugar para morar fora do hospital, então foi recomendado o encaminhamento às Residências Terapêuticas (RT) de 52 pacientes, uma forma de garantia à residência e adequado apoio psicossocial, com auxílio da rede de atenção básica referenciada pelo CAPS (17). As RT's ou Serviço Residencial Terapêutico (SRT) fazem parte das Estratégias de Desinstitucionalização da Rede de Atenção Psicossocial. São casas localizadas nos centros urbanos, com no máximo 8 habitantes e pelo menos um cuidador determinado para apoiar os moradores no seu cotidiano. As RT's são singulares, isto é, cada uma deve ser vista de acordo com as necessidades de cada paciente que ali vivem, respeitando o ritmo de readequação individual, e são o começo da reinserção do indivíduo à sociedade. Vale ressaltar o risco de institucionalização desses ambientes, com usuários limitados, com cotidiano pobre e/ou padronizado, sem abordagem efetiva e individual. O ponto principal aqui é que a RT se trata de uma casa, onde o indivíduo tem seus afazeres do dia a dia, e é incentivado a realizar suas atividades diárias de forma independente, não se restringindo a apenas higiene pessoal e alimentação, mas também momentos de lazer como assistir televisão, transitar pelos espaços urbanos e se relacionar com outras pessoas.

CONCLUSÕES

O censo psicossocial realizado na Clínica de Repouso Santa Lúcia apresentou uma população com características marcantes da instituição manicomial, principalmente em relação ao isolamento e condições diversas encontradas. A equipe constatou uma inadequação do hospital em tratamento de transtornos mentais baseada, principalmente, no isolamento e no tratamento associado a atividades diárias limitadas. Por isso, é necessário discutir a conduta aplicada nesse caso, pois na realidade pouco se desenvolve nesses ambientes de institucionalização, por limitarem a capacidade dos internos, destruindo sua individualidade e seu desenvolvimento subjetivo.

De encontro a este quadro e sob o contexto envolvido, os dispositivos de saúde básica se apresentaram como mecanismos não somente de acompanhamento e tratamento das condições psíquicas dos usuários, mas também como fator emancipador dessas pessoas. A garantia

à moradia pelas Residências Terapêuticas, o acolhimento e acompanhamento em regime aberto do CAPS e a garantia a renda do Programa de Volta pra Casa são fortes estratégias para a liberdade dos pacientes, através de um ambiente pleno e regime externo desses dispositivos, para que assim os usuários possam exercer sua cidadania, ter seus direitos respeitados, recuperar sua individualidade, inseridos à sociedade, com aumento dos seus valores dentro do campo social, permitindo trocas sociais, subjetivas e afetivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, DAPE, Coordenação Geral de Saúde Mental. Reforma Psiquiátrica e política de saúde mental no Brasil. Documento apresentado à Conferência Regional de Reforma dos Serviços de Saúde Mental: 15 anos depois de Caracas. OPAS, Brasília, 2005. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Relatorio15_anos_Caracas.pdf
2. Amarante P., Saúde Mental e Atenção Psicossocial. 4ª Edição rev. e amp., Rio de Janeiro, Editora Fio Cruz, 2021.
3. Arbex D., Holocausto Brasileiro. 1ª Edição. Rio de Janeiro, Editora Intrínseca Ltda, 2019.
4. Paulin, Luiz Fernando e Turato, Egberto Ribeiro Antecedentes da reforma psiquiátrica no Brasil: as contradições dos anos 1970. História, Ciências, Saúde-Manguinhos [online]. 2004, v. 11, n. 2 [Acessado 30 Junho 2022], pp. 241-258. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-59702004000200002>>. Epub 20 Out 2004. ISSN 1678-4758. <https://doi.org/10.1590/S0104-59702004000200002>.
5. Venancio, Ana Teresa A. Da colônia agrícola ao hospital-colônia: configurações para a assistência psiquiátrica no Brasil na primeira metade do século XX. História, Ciências, Saúde-Manguinhos [online]. 2011, v. 18, suppl 1 [Acessado 30 Junho 2022], pp. 35-52. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-59702011000500003>>. Epub 20 Jan 2012. ISSN 1678-4758. <https://doi.org/10.1590/S0104-59702011000500003>.
6. Desviat M.. A Reforma Psiquiátrica. 2ª Edição. Rio de Janeiro, Editora Fio Cruz, 2015.
7. Secretaria de Estado de Saúde (RJ), Coordenação de Atenção Psicossocial, Núcleo Estadual de Saúde Mental. Apresentação Preliminar do Censo Psicossocial da Clínica de Repouso Santa Lúcia em Nova Friburgo/RJ. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: http://www.mprj.mp.br/documents/20184/540394/apresentacao_censo_cr_santa_lucia_1.pdf
8. Felício J.L., Pessini L., Bioética da Proteção: vulnerabilidade e autonomia dos pacientes com transtornos mentais. Revista Bioética. 2009. 17 (2) 203-220. Disponível em: <https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista>

- [bioetica/article/viewFile/162/167#:~:text=A%20B%20i%20o%20C%203%20A%209%20t%20i%20c%20a%20d%20a%2020P%20r%20o%20t%20e%20C%203%20A%207%20C%203%20A%203%20o%202%20C%202%20n%20C%203%20A%203%20o%20d%20e%20p%20a%20t%20e%20r%20n%20a%20l%20i%20s%20m%20o.](https://doi.org/10.1590/S0102-71822011000400018)
9. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação Geral de Saúde Mental. Saúde Mental no SUS: Acesso ao Tratamento e Mudança do Modelo de Atenção. Relatório de gestão 2003-2006. Ministério da Saúde, Brasília, 2007. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/relatorio_gestao_saude_mental_2003-2006.pdf
 10. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Estratégicas. Saúde Mental no SUS: Os Centros de Atenção Psicossocial. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em: http://www.ccs.saude.gov.br/saude_mental/pdf/sm_sus.pdf
 11. Sampaio, Ana Lúcia Prezia e Caetano, Dorgival Mortalidade em pacientes psiquiátricos: revisão bibliográfica. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* [online]. 2006, v. 55, n. 3 [Acessado 28 Junho 2022], pp. 226-231. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0047-20852006000300009>>. Epub 14 Ago 2007. ISSN 1982-0208. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852006000300009>.
 12. Barbosa, Izabela Guimarães et al. Comorbidades clínicas e psiquiátricas em pacientes com transtorno bipolar do tipo I. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria* [online]. 2011, v. 60, n. 4 [Acessado 28 Junho 2022], pp. 271-276. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000400007>>. Epub 01 Fev 2012. ISSN 1982-0208. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000400007>.
 13. Pádua, Flávia Helena Passos e Moraes, Maria de Lima Salum e Oficinas expressivas: uma inclusão de singularidades. *Psicologia USP* [online]. 2010, v. 21, n. 2 [Acessado 30 Junho 2022], pp. 457-478. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-65642010000200012>>. Epub 20 Dez 2010. ISSN 1678-5177. <https://doi.org/10.1590/S0103-65642010000200012>.
 14. OLIVEIRA, Patrícia Fonseca de; MELO JUNIOR, Walter; VIEIRA-SILVA, Marcos. Afetividade, liberdade e atividade: o tripé terapêutico de Nise da Silveira no Núcleo de Criação e Pesquisa Sapos e Afogados. *Pesqui. prá. psicossociais*, São João del-Rei, v. 12, n. 1, p. 23-35, abr. 2017. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-89082017000100003&lng=pt&nr m=iso>. acessos em 30 jun. 2022.
 15. Ramminger, Tatiana e Brito, Jussara Cruz de "Cada Caps é um Caps": uma coanálise dos recursos, meios e normas presentes nas atividades dos trabalhadores de saúde mental. *Psicologia & Sociedade* [online]. 2011, v. 23, n. spe [Acessado 30 Junho 2022], pp. 150-160. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-71822011000400018>>. Epub 29 Mar 2012. ISSN 1807-0310. <https://doi.org/10.1590/S0102-71822011000400018>.
 16. COSTA, Samira Lima da; SILVA, Carlos Roberto Castro e. Afeto, memória, luta, participação e sentidos de comunidade. *Pesqui. prá. psicossociais*, São João del-Rei, v. 10, n. 2, p. 283-291, dez. 2015. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-89082015000200006&lng=pt&nr m=iso>. acessos em 30 jun. 2022
 17. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Residências Terapêuticas: o que são, para que servem. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/120.pdf>

UTILIZAÇÃO DO ROCURONIO COMO BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR PROFUNDO NA TÉCNICA CIRÚRGICA DE VIDEOLAPAROSCOPIA

USE OF ROCURONIUM AS A DEEP NEUROMUSCULAR BLOCKER IN VIDEOLAPAROSCOPIC SURGICAL TECHNIQUE

Felipe M. da R. Morelli¹; Daniel N. Medeiros²

¹Estudante do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos, fmmorelli@hotmail.com.

²Professor do curso de Medicina da UNIFESO – Centro Universitário Serra dos Órgãos, tccmed@unifeso.edu.br.

RESUMO:

Introdução: A obtenção do bloqueio neuromuscular profundo tem apresentado impacto clínico positivo no pós-operatório de cirurgias de videolaparoscopia segundo a literatura, sendo que o Rocuronio se destaca como droga utilizada pela sua capacidade de se ligar ao receptor nicotínico de acetilcolina. **Objetivo:** Descrever os efeitos clínicos positivos pós-operatórios da utilização do Rocuronio como promotor do bloqueio neuromuscular profundo, na técnica cirúrgica de videolaparoscopia. **Métodos:** O estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura (RIL) realizada através de busca por publicações indexadas nas bases de dados eletrônicas: SciELO, Lilacs, Pubmed e Google acadêmico, no período entre 2014 e 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis em texto completo e *online*. **Resultados:** Foram encontrados 169 artigos na literatura, sendo 50 na base de dados SciELO, 63 na base dados Lilacs, 28 na Pubmed e 28 no Google Acadêmico. Foram excluídos da amostra 10 artigos duplicados, 50 que não foram indexados no período entre 2014 e 2021 e 103 que não faziam relação com o tema em questão. Após a leitura completa dos pré-selecionados e a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram escolhidos 6 artigos como amostra final para elaboração deste trabalho. **Conclusões:** A utilização do Rocuronio como BNM profundo tem apresentado bons resultados clínicos nos pós-operatórios de cirurgias de videolaparoscopia, apresentando efeitos clínicos positivos, como: efeitos anti-inflamatórios mais profundos em comparação ao bloqueio padrão, maior segurança intraoperatória, prevenindo totalmente qualquer movimento do paciente (contração, tosse ou contração dos músculos abdominais) e assim, reduzindo os riscos de danos teciduais, além de exigir menores pressões de insuflação peritoneais e assim minimizar efeitos indesejados, como a dor. Como efeitos positivos pós-operatórios, pode-se citar: menos infecções e redução da taxa de readmissões não planejadas dentro de 30 dias após a cirurgia.

Descritores: Anestesiologia; Rocuronio; Videolaparoscopia; Bloqueador neuromuscular.

ABSTRACT:

Introduction: Obtaining deep neuromuscular blockade has shown good clinical results in the postoperative period of Videolaparoscopy surgeries, where Rocuronium stands out as a drug used for its ability to bind to the nicotinic acetylcholine receptor, contributing to inflammatory signaling and promoting better recovery both in the post-anesthetic and in the postoperative period. **Objective:** To describe the positive postoperative clinical effects of the use of Rocuronium as a deep neuromuscular blocker in the surgical technique of Videolaparoscopy. **Methods:** The study is an integrative literature review carried out through a search for publications indexed in the electronic databases: SciELO, Lilacs, Pubmed and Google academic, in the period between 2014 and 2021, in Portuguese, English and Spanish, available at full text and online. **Results:** After searching using the descriptors, 169 articles were recognized, 50 in the SciELO database, 63 in the Lilacs database, 28 in Pubmed and 28 in Google Scholar. 10 duplicate articles were excluded from the sample, 50 that were not indexed in the period between 2014 and 2021, 103 that were not related to the topic in question. After a complete reading of the pre-selected ones and the application of the eligibility criteria, 6 articles were chosen as a final sample for the elaboration of this work. **Conclusions:** The use of Rocuronium as deep NMB has shown good clinical results in the postoperative period of videolaparoscopy surgeries, presenting positive clinical effects, such as: deeper anti-inflammatory effects compared to the standard block, greater intraoperative safety, completely preventing any movement of the patient (contraction, coughing or contraction of the abdominal muscles) and thus reducing the risk of tissue damage, in addition to requiring lower peritoneal insufflation pressures and thus minimizing unwanted effects such as pain. As positive postoperative effects, we can mention: fewer infections and a reduction in the rate of unplanned readmissions within 30 days after surgery.

Keywords: Anesthesiology; Rocuronium; Videolaparoscopy; Neuromuscular blocker.

INTRODUÇÃO

O início da utilização dos bloqueadores neuromusculares (BNM) teve início na década de 1940, revolucionando a forma de se manejar as vias aéreas, garantindo imobilidade dos pacientes e melhorando o campo operatório¹.

A utilização destes fármacos justificam-se pela necessidade de induzir uma paralisia muscular total, fa-

zendo com que todo e qualquer movimento feito pelo paciente seja evitado, prevenindo intercorrências durante a cirurgia². Além disso, sua utilização facilita a intubação endotraqueal e otimiza as condições cirúrgicas³, com menores pressões de insuflação peritoneais, minimizando os efeitos indesejados do aumento da pressão intraabdominal⁴.

Os BNM são utilizados em larga escala na

prática anestésica, pois além de promoverem melhores condições cirúrgicas, promovem maior segurança para a realização de procedimentos médicos, como intubações traqueais¹.

A cirurgia robótica encontra-se em constante evolução e cada vez mais envolve procedimentos complexos em um espaço físico limitado⁵. A videolaparoscopia apresenta inúmeras vantagens, como: menor dor no pós-operatório, melhores resultados estéticos devido a pequenas incisões, rápido retorno às atividades diárias, redução nos dias de internação, menor sangramento intra-operatório, menos complicações pulmonares no pós-operatório, menos infecção de ferida operatória, menor desarranjo metabólico no pós-operatório e consequentemente, redução de custos⁶. Adicionalmente, é importante que se busque mecanismos para se obter boas condições cirúrgicas com as menores pressões de insuflação peritoneais possíveis, de modo a minimizar seus efeitos colaterais indesejados do aumento da pressão intraabdominal, sejam eles hemodinâmicos, respiratórios e/ou renais⁷.

Segundo Pinheiro¹, os BNM visam garantir a interrupção temporária da transmissão do potencial de ação através da junção neuromuscular esquelética, interagindo assim com os receptores colinérgicos e promovendo alterações eletrofisiológicas.

Por essa razão torna-se extremamente necessário o conhecimento de alternativas que busquem melhorar as condições de trabalho cirúrgico para que o profissional possa atuar de forma segura e eficaz⁵.

Os BNMs são capazes de bloquear vários (sub) tipos do receptor nicotínico de acetilcolina; esses subtipos são expressos em macrófagos e estão envolvidos na via anti-inflamatória nicotínica. Assim sendo, o bloqueio neuromuscular (BNM) profundo pode apresentar efeitos anti-inflamatórios mais profundos na configuração perioperatória, em comparação ao bloqueio padrão⁸.

Para Pinheiro¹, devido as alterações eletrofisiológicas promovidas pelos BNMs, a inibição do potencial de ação garante o relaxamento da musculatura esquelética, sem a necessidade da administração de altas doses de agentes anestésicos inalatórios ou venosos.

Apesar do exposto, ainda existe uma controvérsia sobre a profundidade necessária do BNM para que se alcance as condições ideais de trabalho cirúrgico e de que forma isso contribui para que se obtenha um melhor desfecho, inclusive no pósoperatório.

De acordo com a literatura, a obtenção BNM profundo tem apresentado bons resultados clínicos nos pós operatórios de cirurgias de videolaparoscopia, pois segundo⁹ Fanelli *et al.*, este é capaz de melhorar a segurança intraoperatória, prevenindo totalmente qualquer movimento do paciente (contração, tosse ou contração dos músculos abdominais) e assim, reduzindo os riscos de que algum instrumento cirúrgico cause danos aos músculos intra-abdominais.

Para Honing *et al.*,⁵ o BNM profundo apresenta melhores resultados pós operatórios, como: menos infecções, redução da taxa de readmissões não planejadas den-

tro de 30 dias após a cirurgia; além de efeitos benéficos intraoperatórios, como menor incidência de movimentos bruscos durante o procedimento, consequentemente reduzindo o dano tecidual.

Os BNM classificam-se em despolarizantes e não despolarizantes, onde os despolarizantes têm como característica, produzir bloqueio de fase I, que por sua vez é marcado por apresentar fasciculações musculares seguidas de relaxamento, ausência de fadiga à estimulação tetânica ou TOF, ausência de potencialização pós-tetânica (PPT) e potencialização do bloqueio pelo uso de inibidores da acetilcolinesterase; e os não despolarizantes, que produzem bloqueio de fase II, caracterizado por ausência de fasciculações, fadiga durante estimulação tetânica ou TOF, presença de PPT, potencialização por BNMD e antagonismo por fármacos inibidores da acetilcolinesterase¹.

Dentre as drogas utilizadas para o BNM profundo, destaca-se o Rocuronio, um BNM não despolarizante que promove uma melhor recuperação tanto no pós anestésico, quanto no pós operatório, devido à sua capacidade de se ligar ao receptor nicotínico de acetilcolina, contribuindo para a sinalização inflamatória^{9,10}.

O Rocuronio é um aminoesteróide, que possui menor potência e início de ação mais rápido, por isso, é considerado o fármaco de escolha para indução em sequência rápida. Uma dose de 0,6 mg/kg, por exemplo, é capaz de garantir condições adequadas para a realização de intubação traqueal, em aproximadamente 60 segundos. Sua eliminação é feita pela bile e pela urina, de forma inalterada, isso quer dizer que administração em pacientes com insuficiência renal pode acarretar um bloqueio neuromuscular mais prolongado. O Rocuronio não é capaz de produzir efeitos que comprometam a função cardiovascular, mesmo em doses elevadas, devido a sua propriedade de não liberar histamina¹.

Tudo considerado, o presente trabalho visa descrever os efeitos clínicos positivos pós operatórios da utilização do Rocuronio como BNM profundo na técnica cirúrgica de videolaparoscopia, a fim de fornecer subsídios para que os profissionais da área possam fazer uma escolha assertiva sobre a melhor conduta a ser preconizada.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Descrever os efeitos clínicos positivos pós operatórios da utilização do Rocuronio como BNM profundo na técnica cirúrgica de videolaparoscopia.

Objetivos secundários

Apresentar os resultados da utilização do BNM profundo em comparação ao BNM padrão;

Determinar os efeitos clínicos positivos pós operatórios da utilização do Rocuronio como BNM profundo.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), que segundo Mendes *et al.*,¹¹, configura-se como uma metodologia que permite sintetizar o conhecimento sobre determinado tema, fornecendo informações baseadas em resultados de pesquisas para a prática clínica, além de identificar lacunas de conhecimento e contribuir para o desenvolvimento de pesquisas futuras.

Ainda para o autor, a RIL consiste na execução de 6 etapas: 1) elaboração da questão norteadora, 2) busca e seleção dos estudos; 3) extração de dados dos estudos; 4) avaliação crítica dos estudos incluídos na revisão; 5) síntese dos resultados da revisão e 6) apresentação do método.

Elaboração da questão norteadora:

“Quais são os efeitos clínicos positivos pós operatórios da utilização do Rocuronio para a obtenção do profundo na técnica cirúrgica de videolaparoscopia?”

Procedimentos de busca e seleção dos estudos:

Esta RIL foi realizada através da busca por publicações indexadas nas bases de dados eletrônicas: SciELO, Lilacs, Pubmed e Google acadêmico, durante o período de abril a junho de 2022 e utilizando os descritores: “*Anestesiologia*”; “*Rocuronio*”; “*Videolaparoscopia*” e “*Bloqueador neuromuscular*” em conformidade com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs).

Para sua elaboração, foram selecionados estudos que abordassem a utilização de BNM profundo na técnica cirúrgica de videolaparoscopia, demonstrando seus efeitos clínicos positivos pós operatórios.

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos indexados nas bases de dados supracitadas no período entre 2014 e 2021, disponíveis em texto completo e *online*, nos idiomas português, inglês e espanhol; e que fizessem relação com o tema em questão.

Foram excluídos da busca, publicações indisponíveis em texto completo e *online*, em outros idiomas que não os supracitados, fora do intervalo anteriormente disposto e que não fizessem relação com o tema em questão.

Extração de dados, avaliação crítica dos estudos incluídos na revisão, síntese dos resultados (quadro) e apresentação do método:

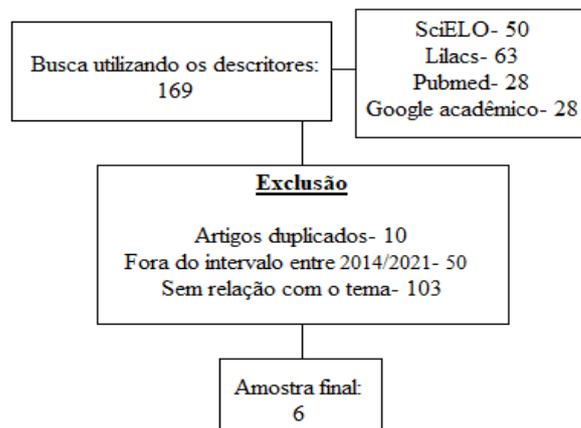
Primeiramente foram lidos os títulos e resumos e após a aplicação dos critérios de elegibilidade, os artigos foram lidos na íntegra para extração de dados e elaboração do quadro de resultados para posterior análise e discussão.

RESULTADOS

Após a busca utilizando os descritores supracitados, foram reconhecidos 169 artigos, sendo 50 na base de dados SciELO, 63 na base dados Lilacs, 28 na Pubmed e 28 no Google Acadêmico. Foram excluídos da amostra 10 artigos duplicados, 50 que não foram indexados no período entre 2014 e 2021 e 103 artigos que não faziam relação com o tema em questão.

Após a leitura na íntegra dos artigos selecionados e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foi selecionada a amostra final de 6 artigos para elaboração desta revisão integrativa, ilustrada abaixo pelo fluxograma da figura 1.

Figura 01- Fluxograma da amostra final de artigos



Fonte: O autor, 2022.

Os estudos foram lidos na íntegra e os dados distribuídos em um quadro de análise contendo: Autor e ano, metodologia, amostra, intervenção e desfecho, conforme mostra o quadro abaixo:

Quadro 01- Síntese dos estudos selecionados

Autor e ano	Metodologia	Amostra	Intervenção	Desfecho
Topçu <i>et al.</i> , (2014)	Estudo prospectivo randomizado e controlado.	150 pacientes submetidas a laparoscopia ginecológica com diferentes pressões de insuflação abdominal.	54 pacientes no grupo de pressão baixa de 8 mmHg (GPB), 45 no grupo de pressão padrão de 12 mmHg (GPP) e 51 no grupo de pressão alta de 15 mmHg (GPA), onde a dor visceral e a dor visceral referida foram avaliadas 6, 12 e 24 h após a cirurgia usando uma escala analógica visual (VAS).	A dor apresentou-se menor na pressão de insuflação baixa em comparação com a pressão de insuflação padrão e alta após cirurgia laparoscópica.
Madsen <i>et al.</i> , (2015)	Estudo cruzado cego randomizado.	14 pacientes submetidos à laparoscopia.	Os pacientes foram randomizados para BNM profundo e sem BNM no pneumoperitônio 8 e 12 mmHg ambos. Além disso, foram avaliadas as condições cirúrgicas durante a sutura da fáscia abdominal usando uma escala de classificação subjetiva de 4 pontos. O BNM profundo foi estabelecido com Rocuronio e revertido com Sugamadex.	O uso de BNM profundo aumentou o espaço cirúrgico além de melhorar as condições cirúrgicas na sutura da fáscia abdominal.
Madsen <i>et al.</i> , (2017)	Estudo duplo cego randomizado.	128 pacientes submetidos à laparotomia superior eletiva.	Os pacientes foram randomizados para BNM profundo contínuo (infusão de Rocuronio 2 mg/ml) ou BNM padrão (bolus de 10mg de Rocuronio ou aumento da profundidade da anestesia). As condições cirúrgicas foram avaliadas usando uma escala de classificação subjetiva de 5 pontos a cada 30 minutos.	O BNM profundo em comparação ao BNM padrão resultou em melhores classificações de condições cirúrgicas.
Honing <i>et al.</i> , (2021)	Ensaio multicêntrico internacional de estratégia duplo-cego, randomizado e controlado.	922 pacientes com planejamento cirúrgico eletivo (cirurgia laparoscópica ou robótica).	Os pacientes foram randomizados para BNM profundo (contagem pós-tetânica 1–2 contrações musculares) ou BNM padrão (administração de relaxante muscular em dose única na indução e repetida apenas se justificado pela equipe cirúrgica).	Com o estudo, pôde-se observar que o BNM profundo melhora a exposição cirúrgica durante a cirurgia laparoscópica, relaxando totalmente os músculos abdominais e diafragmáticos, evitando qualquer movimento súbito e inesperado do paciente durante o procedimento, além de possuir efeitos anti-inflamatórios mais profundos.
Da Silva; G o m e z a (2021)	Estudo prospectivo observacional.	85 pacientes onde em 43 deles foi administrado cisatracúrio e em 42 Rocuronio.	Os pacientes foram avaliados quanto a incidência de BNM residual e BNM tardio na sala de recuperação pós anestésica com a utilização das duas drogas.	Não houve diferença significativa na incidência de BNM residual e BNM tardio nos pacientes que receberam cisatracúrio ou Rocuronio.

Pal, Gogia e Mehra (2020)	Relatos de casos clínicos.	20 pacientes sucessivos submetidos a timentomia robótica em que foi administrado Rocuronio como BNM profundo.	O bloqueio neuromuscular foi obtido com atracúrio empregando-se doses incrementais de 0,1 mg/kg. A TOF foi monitorada durante toda a cirurgia e dose adicional de 0,05 mg/kg de atracúrio era repetida quando o valor da TOF atingia três ou mais.	O bloqueio neuromuscular com atracúrio permitiu um relaxamento muscular completo, o que se essencial para a segurança da cirurgia, devido à proximidade do sítio cirúrgico às estruturas pericárdicas importantes.
---------------------------	----------------------------	---	--	--

Fonte: O autor, 2022.

DISCUSSÃO

O presente artigo teve como objetivo descrever os efeitos clínicos positivos pós operatórios da utilização do Rocuronio como BNM profundo na técnica cirúrgica de videolaparoscopia, bem como apresentar os resultados de sua utilização em comparação ao BNM padrão. Os BNM fazem interação com os receptores colinérgicos e dessa forma promovem alterações eletrofisiológicas que são capazes de interromper o potencial de ação, garantindo o relaxamento da musculatura esquelética sem precisar administrar doses altas de agentes anestésicos¹.

O bloqueio neuromuscular profundo tem sido cada vez mais utilizado em procedimentos cirúrgicos laparoscópicos, onde tem demonstrado benefícios consideráveis aos pacientes¹². Dentre estes benefícios, pode-se citar: menos infecções, redução da taxa de readmissões não planejadas dentro de 30 dias após a cirurgia, menor incidência de movimentos bruscos durante um procedimento, consequentemente reduzindo o dano tecidual⁵. Corroborando com esta afirmação, está o estudo realizado por Madsen *et al.*,¹³ onde o BNM profundo resultou em melhores classificações de condições cirúrgicas, quando comparado ao BNM padrão. No estudo realizado por Honing *et al.*,⁵ foi possível observar que o BNM profundo melhorou a exposição cirúrgica durante a cirurgia laparoscópica, relaxando totalmente os músculos abdominais e diafragmáticos, evitando qualquer movimento súbito e inesperado do paciente durante o procedimento. Assim como Pal, Gogia e Mehra¹⁴, ao relatar 20 casos clínicos de pacientes submetidos a timentomia robótica em que foi administrado Rocuronio como BNM profundo, afirmaram que o BNM profundo permitiu um relaxamento muscular completo, o que se essencial para a segurança da cirurgia, devido à proximidade do sítio cirúrgico às estruturas pericárdicas importantes. Como dito anteriormente, cirurgias realizadas em espaços físicos limitados e próximos a estruturas importantes, necessitam de uma imobilização completa para evitar riscos de lesões teciduais.

Além dos benefícios supra citados, a utilização do BNM profundo exige menores pressões de insuflação peritoneais, minimizando efeitos indesejados, como a dor. Um estudo realizado por Topçu *et al.*,⁷ para determinar os efeitos de diferentes valores de pressão intra-abdominal na dor visceral após cirurgia ginecológica laparoscópica na posição de Trendelenburg, revelou que a dor

apresentou-se menor na pressão de insuflação baixa em comparação com a pressão de insuflação padrão e alta após cirurgia laparoscópica. Um outro estudo que também reafirma este benefício, é o estudo cruzado cego randomizado realizado por Madsen *et al.*,⁴ que randomizou 14 pacientes submetidos à laparoscopia, para BNM profundo e sem BNM no pneumoperitônio 8 e 12 mmHg ambos. Além disso, os autores avaliaram as condições cirúrgicas dos pacientes durante a sutura da fásia abdominal usando uma escala de classificação subjetiva de 4 pontos. O BNM profundo foi estabelecido com Rocuronio e revertido com Sugamadex. Como resultados, foi possível observar que o uso de BNM profundo tanto aumentou o espaço cirúrgico, quanto melhorou as condições cirúrgicas na sutura da fásia abdominal.

Apesar das vantagens descritas na literatura, os BNM possuem complicações e efeitos adversos indesejados como qualquer outro fármaco, como por exemplo, o bloqueio neuromuscular residual, também chamado cura-ri-zação residual, que relaciona-se de forma direta a maior permanência do paciente na sala de recuperação pós-anestésica, além de complicações respiratórias¹. No entanto, o estudo realizado por Da Silva e Gomez¹⁵, para avaliar a incidência de BNM residual e BNM tardio na sala de recuperação pós anestésica com a utilização de cisatracúrio e Rocuronio, revelou não haver diferença significativa entre os bloqueios e/ou as drogas utilizadas. Logo, esta é uma possível complicação que irá depender do estado geral do paciente, que por sua vez, deve ser monitorado. Dado o rápido início do Rocuronio e a possibilidade de sua reversão com Sugamadex, a dose recomendada é de 1mg/kg com início de ação em 60 segundos, 1,2 mg/kg com início de ação de 40 a 50 segundos¹⁶.

CONCLUSÕES

A cirurgia robótica encontra-se em constante evolução. A videolaparoscopia apresenta inúmeras vantagens, entre elas: menor dor no pós-operatório, rápido retorno às atividades diárias, redução nos dias de internação, menos complicações no pós-operatório, entre outras.

Devido ao seu espaço físico limitado e a execução cada vez mais comum de procedimentos complexos, torna-se extremamente necessário o conhecimento de al-

ternativas que busquem melhorar as condições de trabalho cirúrgico para que o profissional possa atuar de forma segura e eficaz. Dentre essas alternativas, está a utilização do Rocuronio como BNM profundo e que tem apresentado bons resultados clínicos nos pós operatórios de cirurgias de videolaparoscopia, apresentando efeitos clínicos positivos, como: efeitos anti-inflamatórios mais profundos em comparação ao bloqueio padrão, maior segurança intraoperatória, prevenindo totalmente qualquer movimento do paciente (contração, tosse ou contração dos músculos abdominais) e assim, reduzindo os riscos de danos teciduais, exigir menores pressões de insuflação peritoneais e assim minimizando efeitos indesejados, como a dor. Como efeitos positivos pós operatórios, pode-se citar: menos infecções e redução da taxa de readmissões não planejadas dentro de 30 dias após a cirurgia.

Levando-se em consideração a relevância dos efeitos clínicos positivos da utilização do Rocuronio como BNM profundo na técnica cirúrgica de videolaparoscopia, é que estudos com um desenho mais robusto, como ensaios clínicos controlados devem ser realizados.

REFERÊNCIAS

1. Pinheiro CC. Principais complicações relacionadas ao uso de bloqueadores neuromusculares em pacientes submetidos a anestesia geral. Trabalho de conclusão de curso [especialização]. Rio de Janeiro: Escola de saúde do Exército, 2019. Disponível em: https://bdex.eb.mil.br/jspui/bitstream/123456789/5188/1/MONO_CARVALHO_CFO.pdf
2. Casanova J, et al. Bloqueio neuromuscular profundo versus moderado durante a ventilação monopulmonar em cirurgia de ressecção pulmonar. Revista Brasileira de Anestesiologia, 2017 [citado em 10 de junho de 2022]; 67(3):288-293. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/3TbyjbBMfxQ8NK7x6QQbJQJ/abstract/?lang=pt>
3. Silva PM. Avaliação do bloqueio neuromuscular residual e do bloqueio neuromuscular tardio na sala de recuperação pós-anestésica em pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica. Dissertação [mestrado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/34618>
4. Madsen MV, Gätke MR, Springborg HH, Rosenberg J, Lund J, Istre O. Optimising abdominal space with deep neuromuscular blockade in gynaecologic laparoscopy--a randomised, blinded crossover study. Acta Anaesthesiol Scand, 2015 [citado em 10 de junho de 2022]; 59(4):441-7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aas.12493>
5. Honing M, et al. The impact of deep versus standard neuromuscular block on intraoperative safety during laparoscopic surgery: an international multicenter randomized controlled double-blind strategy trial—EURO-RELAX TRIAL. Trials, 2021 [citado em 10 de junho de 2022]; 22(1):1-13. Disponível em: trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-021-05638-2
6. Junior JKM. Análise de duas técnicas anestésicas no aparecimento do delirium pós-operatório de pacientes oncológicos submetidos a cirurgias de videolaparoscopia em posição de trendelenburg. Tese [doutorado]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente, 2020. Disponível em: <https://accamargo.phlnet.com.br/Doutorado/2020/JKMitsunaga/JKMitsunaga.pdf>
7. Topçu HO, Cavkaytar S, Kokanali K, Guzel AI, Islımye M, Doganay M. A prospective randomized trial of postoperative pain following different insufflation pressures during gynecologic laparoscopy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014 [citado em 10 de junho de 2022]; 18(2):81-5. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211514004710>
8. Dell-Kuster S, et al. Prospective validation of classification of intraoperative adverse events (ClassIntra): international, multicentre cohort study. The British Medical Journal, 2020 [citado em 10 de junho de 2022]; 370(2917):1-11. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2917.short>
9. Fanelli V, et al. Neuromuscular blocking agent cisatracurium attenuates lung injury by inhibition of nicotinic acetylcholine receptor- $\alpha 1$. Anesthesiology, 2016 [citado em 10 de junho de 2022]; 124(1):132-140. Disponível em: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/124/1/132/14299/Neuromuscular-Blocking-Agent-Cisatracurium>
10. Kim MH, et al. Maintaining optimal surgical conditions with low insufflation pressures is possible with deep neuromuscular blockade during laparoscopic colorectal surgery: a prospective, randomized, double-blind, parallel-group clinical trial. Medicine, 2016 [citado em 12 de junho de 2022]; 95(9):1-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4782877/>
11. Mendes KDS, et al. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. Texto & Contexto-Enfermagem, 2019 [citado em 10 de junho de 2022]; 28(2):1-13. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/ZD4WwnbqL8t7YZpdWSjypj/?format=pdf&lang=pt>
12. Micuci AJ. Efeito do pré-tratamento com sulfato de magnésio sobre a duração do bloqueio neuromuscular intenso e profundo com rocurônio: estudo clínico aleatório e duplamente encoberto. Dissertação [mestrado]. Niterói: Universidade Federal Fluminense (UFF), 2018. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/handle/1/8606>
13. Madsen MV, et al. Influence of deep neuromuscular block on the surgeons assessment of surgical conditions during laparotomy: a randomized controlled double blinded trial with rocuronium and sugammadex. British Journal of Anaesthesia, 2017 [citado em 10 de junho de 2022]; 119(3):435-442. Disponível em: <https://academic.oup.com/bja/article->

[abstract/119/3/435/4108015](#)

14. Pal A, Gogia V, Mehra C. Desafios perioperatórios e pontos de atenção no bloqueio neuromuscular durante timectomia robótica para miastenia gravis. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 2020 [citado em 10 de junho de 2022];70(5):549-52. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034709420304190>
15. Da Silva CH, Gomeza RS. Bloqueio neuromuscular residual e bloqueio neuromuscular tardio na sala de recuperação pós-anestésica: estudo de coorte prospectivo. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 2021 [citado em 10 de junho de 2022]; 71(38):38-43. Disponível em: <https://app.periodikos.com.br/article/10.1016/j.bjane.2020.12.009/pdf/rba-71-1-38-transl.pdf>
16. Esteves S, Roxo A, Resendes H, Pereira L, Fernandes N, Borges S, Pereira S, Albuquerque S, Caramelo S, Vargas S, Carlos T. Recomendações Portuguesas para a Gestão do Bloqueio Neuromuscular. *Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia*, 2018 [citado em 10 de junho de 2022]; 27(1):4-29. Disponível em: <https://revistas.rcaap.pt/anestesiologia/article/view/14810/11100>