

# PESQUISA E SAÚDE II

## A IMPORTÂNCIA DA INICIAÇÃO CIENTÍFICA

**Claudia Couto De Barros Coelho**  
**Fernanda Majolo**  
(Organizadoras)



Claudia Couto De Barros Coelho  
Fernanda Majolo  
(Organizadores)

# **Pesquisa e saúde II: a importância da iniciação científica**

1ª edição



EDITORA  
**UNIVATES**

Lajeado/RS, 2024



**Universidade do Vale do Taquari - Univates**

**Reitora:** Profa. Ma. Evania Schneider

**Vice-Reitora e Pró-Reitora de Ensino:** Profa. Dra. Fernanda Storck Pinheiro

**Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação:** Prof. Dr. Carlos Cândido da Silva Cyrne



EDITORA  
**UNIVATES**

**Editora Univates**

**Coordenação:** Prof. Dr. Carlos Cândido da Silva Cyrne

**Editoração:** Marlon Alceu Cristófoli

**Capa:** Fundo vetor de Freepik

Avelino Talini, 171 – Bairro Universitário – Lajeado – RS, Brasil

Fone: (51) 3714-7024 / Fone: (51) 3714-7000, R.: 5984

editora@univates.br / <http://www.univates.br/editora>

P474

Pesquisa e saúde: a importância da iniciação científica [recurso eletrônico] / Claudia Couto De Barros Coelho, Fernanda Majolo (org.) – Lajeado : Editora Univates, 2024.

Disponível em: [www.univates.br/editora-univates/publicacao/415](http://www.univates.br/editora-univates/publicacao/415)  
ISBN 978-85-8167-309-7

1. Pesquisa científica. 2. Iniciação científica. 3. Medicina. I. Coelho, Claudia Couto de Barros. II. Majolo, Fernanda. III. Título.

CDU: 614:001.891

Catálogo na publicação (CIP) – Biblioteca Univates  
Bibliotecária Gigliola Casagrande – CRB 10/2798



**As opiniões e os conceitos emitidos, bem como a exatidão, adequação e procedência das citações e referências, são de exclusiva responsabilidade dos autores e não refletem necessariamente a visão do Conselho Editorial da Editora Univates e da Univates.**

## **Organizadores:**

Claudia Couto De Barros Coelho

Fernanda Majolo

## **Revisor:**

Claudia Couto De Barros Coelho

Fernanda Majolo

## **Pareceristas:**

Aline Patrícia Brietzke

Andreia Aparecida Guimaraes Strohschoen

Claudia Couto De Barros Coelho

Fernanda Majolo

Fernanda Rocha Da Trindade

Gabriela Kniphoff Da Silva

Guilherme Liberato Da Silva

Mônica Jachetti Maciel

Susi Heliene Lauz Medeiros

## **APRESENTAÇÃO**

É com imensa satisfação que a Comissão Organizadora da presente obra lança no evento realizado no Teatro da Univates em alusão aos “10 anos de Medicina na Univates” a segunda edição do e-book intitulado “Pesquisa e saúde II: a importância da iniciação científica”.

Este e-book é composto por 22 capítulos que contemplam temas relacionado ao câncer, neurologia, saúde mental, do idoso, e da mulher, bioquímica, doenças alérgicas e infecciosas, epidemiologia, cardiologia e demais áreas. O e-book envolve artigos originais, revisões, relatos, séries de caso, bem como resumos expandidos elaborados a partir de Trabalhos de Iniciação Científica, Ligas Acadêmicas, entre outros.

Agradecemos a participação dos mais de 70 autores e coautores que participaram nos capítulos, sendo eles alunos, professores e pesquisadores não só do Rio Grande do Sul como de diferentes estados e Instituições de Ensino.

Não podemos deixar de agradecer os 9 pareceristas que avaliaram os trabalhos, e o curso de graduação de Medicina da Universidade do Vale do Taquari – Univates que promoveu este e-book. Com a publicação desta obra, tornamos público o conteúdo dessas ricas pesquisas, disseminando o conhecimento produzidos nos últimos anos.

Desejamos a todos uma agradável leitura e navegação pelos capítulos.

*Claudia Couto De Barros Coelho*

*Fernanda Majolo*

## SUMÁRIO

|   |     |
|---|-----|
| Ácaros da poeira causadores de doenças alérgicas: Revisão de literatura .....   | 7   |
| Agrotóxicos utilizados em propriedades leiteiras relacionados a doenças neurológicas:<br>Revisão sistemática.....                             | 22  |
| Alterações no perfil lipídico infantil durante a pandemia da Covid-19 .....   | 34  |
| Análise da correlação de casos de câncer de tireoide e do uso de agrotóxicos no Brasil .....  | 41  |
| Aspectos do envelhecimento a nível celular.....   | 54  |
| Aspectos gerais da síndrome do túnel do carpo: Revisão de literatura.....   | 65  |
| Associação entre tenossinovite de Quervain e o uso de smartphones e computadores.....   | 72  |
| Avaliação das reações cruzadas no diagnóstico de sífilis .....  | 78  |
| Crocina de açafrão: Um potencial agente terapêutico contra o câncer de pele não melanoma.....   | 86  |
| Diagnóstico precoce da Síndrome dos Ovários Policísticos para a atenção primária à saúde:<br>Uma necessidade .....                            | 89  |
| Distrofia muscular de Duchenne: Aspectos atuais e perspectivas de tratamento.....   | 92  |
| Doença de Parkinson: Além das manifestações motoras .....   | 98  |
| Doenças neurodegenerativas no Brasil: Revisão integrativa .....   | 105 |
| Efeito da N-Acetilcisteína em pacientes com dor neuropática.....  | 115 |
| Impacto do COVID - 19 no perfil de internações pediátricas por doenças pulmonares<br>infecciosas no período pós pandemia .....                | 119 |
| Leucemia Linfóide Aguda em crianças: Uma revisão da literatura.....   | 138 |
| Perfil dos pacientes pediátricos sob cuidados paliativos e atuação das equipes da atenção<br>primária à saúde .....                           | 143 |
| Perfil epidemiológico de pacientes submetidos à Transplante de Córnea no estado do Rio<br>Grande do Sul durante o período de 2001 a 2021..... | 155 |
| Perfil epidemiológico do câncer de colo uterino em Lajeado/RS.....  | 160 |
| Revisão de literatura e relato de caso de zumbido em paciente com Malformação<br>Arteriovenosa extracraniana de cabeça e pescoço.....         | 167 |
| Riscos cardiovasculares em pacientes com Transtorno Bipolar.....  | 178 |
| Vivências de uma liga acadêmica de medicina em uma clínica de diálise: Um relato de<br>experiência .....                                      | 182 |

# Ácaros da poeira causadores de doenças alérgicas: Revisão de literatura

Ágatha Kniphoff da Cruz<sup>1</sup>, Luiz Artur Nunes Ribeiro<sup>1</sup>, Pedro Trucolo De Rossi<sup>1</sup>, Liana Johann<sup>2</sup>,  
Fernanda Majolo<sup>1,3</sup>, Guilherme Liberato da Silva<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>Curso de Medicina, Ciências Médicas, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia - PPGBiotec, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil;

<sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - PPGCM, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil;

\*Autor Correspondente: Guilherme Liberato da Silva - Universidade do Vale do Taquari – Univates, Lajeado, RS, Brazil. E-mail: gibaliberato@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

Abundantes em todo o mundo, os ácaros são representados por várias espécies que estão associadas às diversas doenças alérgicas como a asma e a dermatite atópica. Conforme seu habitat, principalmente domiciliar, estes ácaros são conhecidos como “*house dust mites*” (HDMs), sua prevalência é observada em travesseiros, cortinas, tapetes e colchões (EYTUN *et al.*, 2018). Estudo aponta padrões sazonais e ambientais na concentração de HDM, no qual as variáveis tendem a diminuir do inverno ao verão. Ademais, a maior frequência de HDMs estão nas casas de madeira e carpete do que em casas de tijolo, casas e apartamentos com piso frio (NASCIMENTO *et al.*, 2017).

As espécies conhecidas como HDMs mais reportadas e estudadas são *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis* (CARNÉS *et al.*, 2017). Outra espécie associada a estes ambientes domiciliares é *Tyrophagus putrescentiae*, conhecido como o “*storage mites*” (SMs), que é frequentemente encontrado na poeira domiciliar, ambientes agrícolas e em produtos armazenados (DUTRA *et al.*, 2018). Dessa maneira, inferindo-se que *D. pteronyssinus* estão mais presentes nas regiões metropolitanas e *B. tropicalis* nas regiões tropicais e subtropicais (SERRAVALLE;MEDEIROS, 1998; MERCADO *et al.*, 1996), sendo que pessoas sensibilizadas a *B. tropicalis* estão expostas ao longo do ano a elevada carga alérgica (PRASAD *et al.*, 2009). Ainda, em um estudo que indica a presença de *D. pteronyssinus* e *D. farinae* em casas de famílias de alta e de baixa renda, sendo que há uma maior prevalência nas famílias de baixa renda, mesmo assim podendo perceber que em todos os contextos sociais estão presentes (DUTRA *et al.*, 2018).

A espécie *D. pteronyssinus*, possui um expressivo papel entre os causadores de asma e dermatite. *Dermatophagoides farinae* juntamente com *D. pteronyssinus* possuem características alérgicas em seus tecidos corporais e fezes, que após a sua morte e acúmulo em ambientes domésticos, misturam-se com a poeira e o ar, de maneira que se alcançarem o trato respiratório podem ativar elementos do sistema imunológico (BOUSQUET *et al.*, 2008). Ainda, *D. pteronyssinus* possui seu desenvolvimento afetado em regiões úmidas e em altas temperaturas. Sabe-se que pacientes sensibilizados a estes ácaros manifestam maiores níveis de Imunoglobulina E (IgE) através da indução a resposta inflamatória proporcionadas pelo contato com estes alérgenos (LEE *et al.* 2008).

*Tyrophagus putrescentiae* é uma das espécies alérgicas mais prevalentes em alimentos com alto teor de proteína, gorduras, industrializados e na poeira doméstica (YU

*et al.*, 2014; YU *et al.*, 2015). Isso se deve à nutrição da espécie, que há maior prevalência em alimentos como, farinha de carne, fungos colonizadores de ração animal e arroz (SIEGERT *et al.*, 2018a). Um estudo realizado em fábricas de ração animal aponta grande quantidade de *T. putrescentiae* em silo de soja (SIEGERT *et al.*, 2018b). Esta espécie é causadora de múltiplas doenças humanas, entre elas a descoberta de alergias respiratórias em pessoas que manuseiam presuntos crus na Itália.

Mesmo sendo de conhecimento do âmbito clínico a correlação entre ácaros e doenças alérgicas, é árdua a missão em realizar o controle desses organismos. A diversidade de famílias acarinas propicia a variabilidade de hábitos e características, que refletem na perpetuação da espécie em diversos habitats. As diferentes adaptações permitem que estes ácaros suportem alterações de temperatura, pressão atmosférica e umidade, sendo a última a mais relacionada, proporcionalmente, à maior prevalência das espécies. Além disso, possuem ciclo reprodutivo rápido e abundante, extremamente eficiente. Os ácaros de poeira doméstica, em geral, atingem a fase adulta de três a quatro semanas após o nascimento. Uma vez maduros, possuem expectativa de vida de quatro a seis semanas. As fêmeas de *Dermatophagoides* spp. produzem de 40 a 80 ovos ao longo da sua fase reprodutiva (CARNÉS *et al.*, 2017). Para contribuir com pesquisadores e profissionais da saúde voltados aos estudos afins, esse trabalho objetiva desenvolver uma revisão de literatura referente ao controle e manejo de ácaros da poeira domiciliar e seu impacto sobre doenças alérgicas respiratórias.

Este trabalho objetivou desenvolver uma revisão de literatura referente ao controle e manejo de ácaros da poeira domiciliar e seu impacto sobre doenças alérgicas respiratórias. Além disso, essa revisão traz atualizações quanto à fisiopatologia, diagnóstico, métodos profiláticos e controle.

## MÉTODOS

Para esta revisão de literatura integrativa, as buscas foram realizadas utilizando as plataformas de pesquisa *Google Scholar*, *PubMed* e *SciELO*, pelos idiomas inglês, português, espanhol. Foram selecionadas publicações que contemplavam o nome das espécies acarinas com os diversos temas abordados de interesse para esta revisão. As principais espécies acarinas selecionadas foram *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis* e *Tyrophagus putrescentiae*.

## DESENVOLVIMENTO

### Principais doenças alérgicas respiratórias causadas por ácaros da poeira

As patologias relacionadas à hipersensibilidade frente à exposição de substâncias estranhas, alérgicas, tais como os ácaros ocorrem com frequência e afetam uma quantidade significativa da população. Essas patologias, são produto da resposta inflamatória exacerbada, do sistema imunológico de indivíduos geneticamente predispostos, frente aos alérgenos. O contato por inalação leva a inflamação das vias aéreas e a cronificação da resposta inflamatória está relacionada com o desenvolvimento de doenças respiratórias como asma e rinite alérgica (RA). Além disso, a Dermatite Atópica (DA) também pode ser



desencadeada pela exposição aos alérgenos. Em casos mais graves, há relatos de ingestão de alimentos contaminados desencadeando crise anafilática (YU *et al.*, 2014).

A asma é uma doença crônica proveniente do contato entre antígenos presentes no meio ambiente com a mucosa das vias aéreas inferiores. Esse contato gera uma resposta inflamatória mediada por linfócitos Th2 (LTh2) a qual produz anticorpos IgE (Imunoglobulina E), pois estes ligam-se aos mastócitos ativados e secretam citocinas como as interleucinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 e IFN- $\gamma$ , além de histamina e demais mediadores inflamatórios. A ação desses mediadores promove broncoconstrição, produção de muco e vasodilatação seguida de edema. Essas alterações fisiopatológicas promovem a síndrome clínica de hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e limitação variável ao fluxo aéreo, a qual se manifesta por episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no torácico e tosse. Esses sinais e sintomas são rotineiramente noturnos ou matutinos, ao despertar, podendo ou não necessitar de intervenção farmacológica. Aproximadamente 300 milhões de pessoas no mundo, possuem o diagnóstico de asma, sendo considerado uma patologia subdiagnosticada com expectativa de atingir 400 milhões de diagnósticos até 2025 (LOFTUS; WISE, 2016; NUÑEZ *et al.*, 2016).

Assim como a asma, a RA também é mediada por IgE, no entanto, trata-se do processo inflamatório na mucosa da cavidade nasal provocado pelo contato com um aeroalérgeno, neste caso o ácaro. Após a exposição ao alérgeno, as células apresentadoras de antígenos processaram e estimularam os LTh2 a liberar citocinas como as previamente citadas. Essas interleucinas estimulam a diferenciação do linfócito B em plasmócito, o qual passa a produzir os anticorpos IgE. Este IgE ativa os mastócitos, que liberam histaminas, protease e triptase. O processo inflamatório na cavidade nasal propicia aumento da produção de muco, vasodilatação, edema e alterações do tecido conjuntivo. Em consequência da fisiopatologia da RA, o desenvolvimento de prurido nasal, espirros, congestão nasal e rinorreia é característico. Dessa forma, a RA possui impacto social direto e indireto, como por exemplo na Coreia do Sul, onde essa patologia foi a doença respiratória que mais levou pacientes a buscarem atendimento hospitalar, acarretando um custo anual de \$ 8.853 per capita por ano, valor que aumenta de acordo com os dias de trabalho perdidos (BROEK *et al.*, 2017).

A DA é caracterizada como uma manifestação cutânea de uma doença inflamatória crônica de causa multifatorial. A quebra da barreira cutânea altera a função de hidratação e proteção do estrato córneo, o que possibilita alterações imunológicas com elevação do IgE. Todavia, a patogenicidade da DA ainda não está totalmente esclarecida. Os ácaros que entram em contato com a pele constituem as vias de penetração orgânica preferencial. A interação de alérgenos ambientais com células presentes nas camadas superiores da derme acarreta o processamento dos ácaros pelas células dendríticas (células apresentadoras de antígenos - APCs), estas induzem uma resposta semelhante à apresentada previamente (BLANCO *et al.*, 2004; KIM *et al.*, 2012).

## **Papel da proteína em doenças alérgicas**

Os alérgenos de ácaros estão relacionados às glicoproteínas ou proteínas simples com várias funções bioquímicas e estruturas moleculares, cuja capacidade de sensibilização estão ligadas às propriedades físico-químicas dos seres humanos. As diferentes funções exercidas pelos alérgenos individuais, englobam as funções de proteínas estruturais, que agem como enzimas, transportam lipídios, ligam íons metálicos e são capazes de

glicosilação. Ademais, as proteases alergênicas dos ácaros destroem as proteínas do epitélio da pele, o que resulta no enfraquecimento de sua barreira natural e protetora, e estimulam a resposta imune. As proteases também induzem: a liberação de citocinas pró-inflamatórias tais como interleucina-4 (IL-4), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), eotaxina e fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) (SIWAK *et al.*, 2014).

Em suma, as glicoproteínas ou proteínas causam o desenvolvimento de respostas imunológicas da IgE. No entanto, a produção dessa resposta imune não é o critério determinante para um alérgeno, deve se relacionar também a reatividade e os sintomas alérgicos (CARABALLO, 2017). O processo de identificação dos alérgenos é mais complexo, pois são mais de 30 espécies de ácaros identificadas e sabe-se que dentre essa totalidade as três espécies *D. pteronyssinus*, *D. farinae* e *B. tropicalis*, promovem cada uma mais de 20 componentes de ligação aos anticorpos IgE. Para classificação destes alérgenos é utilizada a nomeação das três primeiras letras do gênero, depois a primeira letra da espécie e então o número atribuído do grupo de alérgenos. Desse modo, os principais alérgenos das três espécies mencionadas são: Der p 1 a Der p 36, Der f 1 a Der f 36 e Blo t 1 a Blo t 21.

Para o diagnóstico de alergias e identificação do alérgeno de extratos de ácaros são utilizados vários testes, entre eles ensaios *in vivo*, como teste cutâneo de picada (SPT), *patch* e testes de ativação de basófilos (BAT) e técnicas *in vitro*, como testes de radioalergosorvente (RAST), ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA), *microarrays*, imunoenaios de fluoroenzima, e o sistema de ensaio UniCAP (LI *et al.*, 2018).

## **Descrição da cadeia inflamatória apresentada nos casos gerais de manifestações alérgicas por ácaros**

Diversos subconjuntos de células T auxiliares CD4+ são geradas para exercer ação restritiva de variedades de imunidade protetora. Exemplo dessas células são a TH1 (T *helper* 1), que mediam a proteção contra vírus e bactérias intracelulares, já as células TH17 ajudam na proteção contra bactérias e fungos e as TH2 são fundamentais para a eliminação de parasitas, como helmintos. Além do TH2 ser uma célula boa para parasitas, ela é predominantemente responsável por controlar inflamações ricas em basófilos e eosinófilos, que são típicas de reações alérgicas, como rinite alérgica e asma (HAMMAD *et al.*, 2010; ARAGÃO-FRANÇA *et al.*, 2018).

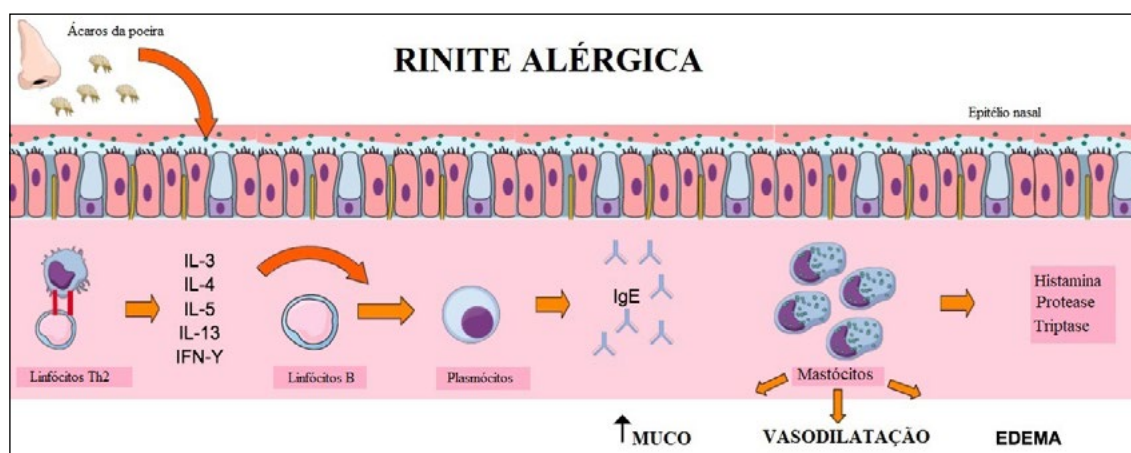
A cadeia inflamatória presente nos casos gerais de manifestações alérgicas se dá pelas células TH2 CD4+ específicas de alérgenos. Essas células se acomodam em locais específicos e seu funcionamento acontece por meio da produção de TH2 citocinas - interleucinas - associadas, como IL-4. As células TH2 são fundamentais na produção de IgE por meio da produção de IL-4 e IL-13 de classe de células B. A alta afinidade em basófilos e mastócitos produzem a degradação e ativação dos TH2. Essa afinidade desencadeia a resposta alérgica pelo desenvolvimento de TH2 mediado, por IgE. As células TH2 por meio da produção de IL-5 podem recrutar eosinófilos que produzem a resposta eosinofílica tecidual. Ademais, as citocinas efetoras TH2, IL-4 e IL-13 podem atuar focalizadas no epitélio e induzir as células musculares a produzir muco, hiperplasia de células caliciformes e hiperresponsividade das vias aéreas (HUANG *et al.*, 2011; CATES *et al.*, 2004) (Figura 1 e 2).

Em casos de reincidência de infecção já se possui imunidade prévia, ou seja, as células TH2 possuem memória para células específicas de alérgenos. Essas células TH2

de memória com inclinações específicas para alérgenos respondem de forma rápida, resultando novamente na cadeia inflamatória (HUANG *et al.*, 2011).

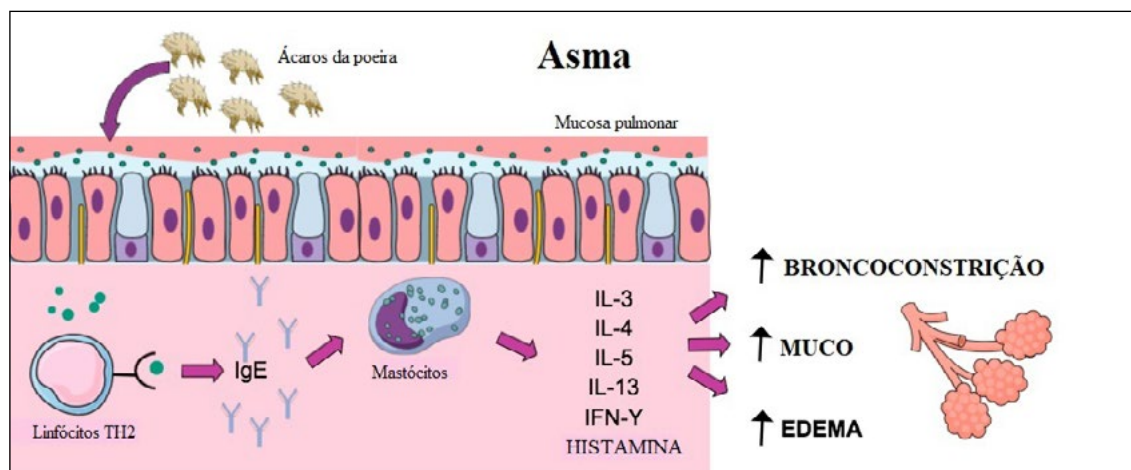
Essas reações pioram a qualidade de vida das pessoas, desde crianças a idosos, pois elas podem ser desencadeadas por múltiplos fatores e interferirem nas tarefas diárias das pessoas (SAKANO *et al.*, 2018). Além disso, doenças, como a asma e a rinite alérgica requerem tratamentos, os quais geram custos, podendo ser para o Sistema Único de Saúde (SUS) ou para o paciente (SAKANO *et al.*, 2018).

Figura 1. O ácaro ao entrar em contato com o epitélio nasal aciona as células apresentadoras de antígeno, que processam e estimulam o LTh2 a liberar as interleucinas. Essas interleucinas estimulam o linfócito B a diferenciar-se em plasmócito e então produzir anticorpo IgE. O IgE ao ligar-se com os mastócitos liberam histamina, protease e triptase, ocasionando aumento na produção do muco, vasodilatação e edema



Fonte: dos autores.

Figura 2. O antígeno (ácaro) em contato com a mucosa pulmonar prove uma resposta inflamatória por meio dos Linfócitos LTh2, os quais se conectam com o antígeno e iniciando a produção de anticorpos IgE. Estes anticorpos por sua vez ligam-se aos mastócitos gerando as interleucinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IFN-γ e histamina) que por fim ocasionam aumento da produção do muco, edema e broncoconstrição.



Fonte: dos autores.

## Constituição do corpo do ácaro

As patologias desencadeadas após a exposição de indivíduos geneticamente predispostos aos ácaros devem ser analisadas em conjunto com a estrutura corporal e componentes químicos presentes nesses organismos. Vale salientar que os ácaros de poeira doméstica são pertencentes ao filo Arthropoda, subfilo Chelicerata, classe Arachnida, ordem Acari e subordem Astigmata, diferindo de ácaros parasitos, predadores, de vida livre ou do solo. As espécies abordadas neste trabalho de revisão são representantes das principais famílias envolvidas em patogênese de hipersensibilidade à ácaros (MORAES; FLECHTMANN, 2008).

Os astigmatídeos, para respirar, realizam trocas gasosas de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> pela superfície corporal total, frente a inexistência de um sistema respiratório organizado. Ademais, alimentam-se basicamente de escamas descamadas da pele, fungos, bactérias, celulose, fibras e pólen (MORAES; FLECHTMANN, 2008). Como resultado, excretam guaninas e suas fezes contêm proteínas, glicosiladas ou não, com características enzimáticas, possivelmente da saliva e secreções das glândulas supra-coxais, algumas associadas também ao trato reprodutor masculino, são apontadas como as principais desencadeadoras de resposta alérgica. Os alérgenos conhecidos são nominados e organizados por: três primeiras letras do gênero, primeira letra do nome da espécie número da ordem que foi isolado ou número de outros alérgenos caracterizados (MORAES; FLECHTMANN, 2008). O Der p 1 aumenta a resposta inflamatória por clivar receptor IgE CD23 na membrana de células B humanas e a subunidade CD25 do receptor IL-2 de células T. A Der f 1 age de forma semelhante, com epítomos de reação cruzada. Os citados previamente são exemplos do grupo 1, componentes de glicoproteínas, o grupo dois são proteínas não glicosiladas (ARLIAN; PLATTS-MILLS, 2001; ARLIAN *et al.*, 1987; CHRUSZCZ *et al.*, 2009; TAKAI *et al.*, 2005).

## Capacidade vetorial dos ácaros

As espécies de HDMs estão presentes em habitats antropogênicos devidos às fontes alimentares, como unhas, cabelo e pele descamada, que contém proteínas de difícil digestão devido a sua estrutura, como por exemplo, colágeno, queratina e elastina. Assim, a interação presente com certos microrganismos pode ser explicada pela sua capacidade de se alimentar de proteínas, pois os microrganismos são componentes biológicos naturais presentes nos seres humanos. Desse modo, este estudo supõe que com a alimentação dos HDMs, eles atuam como vetores para microrganismos, transferindo-os tanto na superfície de seus corpos quanto em suas fezes (HUBERT *et al.*, 2019). Ainda, sobre a prevalência de ácaros em locais ocupados pelos seres humanos, experimentos utilizando coloração nos ácaros para indicar sua alimentação, demonstram a preferência em setores com 32-36 °C, sugerindo que em colchões, preferem ficar o mais perto possível do ser humano em repouso, o que eleva a exposição ao alérgeno. A temperatura da superfície do colchão, quando ocupada por um humano, chega a 35-37 °C rapidamente. Assim, *D. farinae*, por exemplo, possui preferências térmicas podendo se mover por meio de um gradiente de temperatura para encontrá-lo (VACKOVA *et al.*, 2021)

Por concomitante, alguns estudos apontam que, ainda falta comprovar a relação de ácaros e a interação de microrganismos, como bactérias e fungos. No entanto, como essas três classes representam ecossistema dendrítico - resposta imunológica - acredita-se em relações não lineares entre a exposição ao alérgeno de ácaros, sensibilização e doença, devido os efeitos protetores serem elevados ao contato, possivelmente pela presença de

endotoxinas bacterianas e polissacarídeos fúngicos (COLLOFF, 2009). Por outro lado, há relatos mais recentes que foram encontradas 20 espécies de bactérias e duas espécies de fungo nas residências, sendo que os ácaros isolados para amostra apresentavam esses microrganismos no trato digestório, evidenciando a possibilidade de vetor (HEINAN *et al.*, 1986).

Ademais, há forte relação no aumento de populações de ácaros quando em contato com fungos, podendo ser de diversas espécies patogênicas para os seres humanos. Assim, é possível que os ácaros possam ser vetores de leveduras, como na relação entre espécies de fungo *Candida* e do ácaro *T. putrescentiae*. Espécies de fungos, por exemplo, *Trichophyton mentagrophytes*, representa uma espécie zoonótica, que pode ser transmitida de animais para humanos pelo contato direto, assim expondo a forte relação animal-ácaro-humano (DA SILVA *et al.*, 2019).

Estudos descrevem patologias, não alérgicas, relacionadas aos ácaros, exemplo disso são as doenças acaríases e Síndrome do Edifício Doente (SED). A primeira, reporta os ácaros possivelmente ingeridos com alimentos contaminados, enquanto os pulmonares podem ter sido inalados por elevada exposição ocupacional (LI *et al.*, 2003; EICKMEIER *et al.*, 2013). Já a segunda doença citada, refere-se a distúrbios relacionados à qualidade do ar em edifícios (APTER *et al.*, 1994), mas que não existe uma definição geral e sim, complexos de sintomas, como dor de cabeça, fadiga, tórax em aperto que são atribuídos aos equipamentos de escritório, materiais de construção e ar interno, nos quais podem estar presentes os ácaros devido aos seu habitat, já que os sintomas podem ser considerados como tendo uma base alérgica (JANKO *et al.*, 1995).

Por fim, a teoria da “hipótese de higiene”, nas últimas três décadas, tenta explicar os aumentos na prevalência de doenças alérgicas e autoimunes em países desenvolvidos. A hipótese indica que o baixo contato com microrganismos e parasitas na infância é uma das principais causas para a prevalência das doenças alérgicas medida por T *helper* 2 (TH2) e autoimune por T *helper* 1 (TH1). Assim, a pesquisa avalia o impacto de infecção por *Schistosoma japonicum* na inflamação das vias aéreas induzidas por inoculações de HDMs, que é um modelo de neutrófilos dominantes e asma murina dominante, que é similar a asma grave (QIU *et al.*, 2018).

## **Potencialização de acesso alérgicos por microrganismos**

Os fungos são microrganismos que estão presentes em ambientes externos e internos, que possuem forte relação de exposições ambientais e efeitos na saúde humana. Assim, o estudo aponta a associação do desenvolvimento de doenças respiratórias, por exemplo a asma. Além da asma, outras doenças estão relacionadas à exposição fúngica, como a rinite, sinusite fúngica, micoses bronco pulmonares alérgicas e pneumonite por hipersensibilidade. O estudo divide a exposição em ambientes internos e externos, indicando que pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) eram mais suscetíveis a testes cutâneos positivos para fungos, do que em ambiente externo, mas que para mistura de pelo de gato ou ácaro de pó doméstico os resultados eram menores. A positividade do teste para fungos, como *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* e *Candida* foram explorados para a gravidade da asma (BLACK *et al.*, 2000).

Os fungos estão relacionados à doença alérgica do trato respiratório, assim em termos de asma, é importante enfatizar as espécies capazes de crescer à temperatura corporal e,

portanto, possuem o potencial de colonizar o trato respiratório. Gêneros estudados, como *Alternaria* e *Cladosporium*, podem ser atuantes como aeroalérgenos, já que os efeitos clínicos estão relacionados aos níveis de exposição. Ainda, espécies que incluem fungos dos gêneros *Candida*, *Aspergillus* e *Penicillium*, podem causar um estímulo alergênico independente de suas concentrações no ar. Essas espécies possuem capacidade de fornecer um estímulo alergênico mais diversos e pode resultar em infecção não invasiva por possuir capacidade de se desenvolver nas vias aéreas o que aumenta a inflamação (RICK *et al.*, 2016).

Doença pulmonar inflamatória caracterizada por critérios que incluem asma, bronquiectasia proximal, opacidades pulmonares fugazes, além de IgE específica elevada e IgG precipitante para certos fungos, além de eosinofilia e IgE total. Geralmente ocorre em pessoas com fibrose cística ou asma (EICKMEIER *et al.*, 2013). *Aspergillus* é o fungo mais comum associado a esse distúrbio. Esse distúrbio é exacerbado pela exposição a alérgenos fúngicos aos quais o paciente é sensível, tornando a evitação um componente importante do manejo (BAXI *et al.*, 2016).

As respostas imunes são discriminadas entre as células auxiliares T - TH1, TH2, TH17 e respostas de células T regulatórias, as quais dependem dos patógenos e citocinas envolvidos. As respostas das células TH2, geralmente são contra parasitas, já as respostas antifúngicas são mediadas por TH1 e TH17 (BORGHI *et al.*, 2014). As reações alérgicas indicam alteração com o TH2, mas que geralmente é uma resposta imunológica contra moléculas inofensivas que está associado com a produção para alérgenos, anticorpos IgE específicos. Após o primeiro contato com o alérgeno, os anticorpos IgE são produzidos elevando a um estágio assintomático denominado atopia. Após uma segunda exposição ao alérgeno, os anticorpos IgE são ligados ao receptor de alta afinidade de células efectoras, como basófilos e mastócitos. Estas células estão presentes em maiores quantidades perto da pele e superfícies mucosas, exemplo trato respiratório e trato gastrointestinal, locais que as reações alérgicas subsequentes ocorrem. Estas reações podem se apresentar, como dermatite atópica associada a IgE (FAERGEMANN *et al.*, 2002), rinosinusite, rinite alérgica e asma alérgica (RICK *et al.*, 2016).

Estudo aponta que a sensibilização aos fungos é um fator de risco para asma, assim como para outras doenças do trato respiratório apontadas anteriormente (HADEBE; BROMBACHER, 2019). Desse modo, observa-se que a interação de patógeno-ácario-humano pode estar associada aos mecanismos vetoriais indicando potencialização aos alérgenos e respostas imunológicas.

## **Ferramentas de diagnóstico de alergias causadas por ácaros**

A história clínica do paciente atópico é fundamental para direcionar o diagnóstico preciso. Os dados coletados através da anamnese e do exame físico direcionam os testes a serem realizados. O *Skin Prick Test* (SPT) é o exemplo de método *in vivo* clássico e mais difundido entre os profissionais de saúde. Apresenta desvantagens como risco de desencadear reações anafiláticas e risco de falsos negativos em imunossuprimidos. Uso de anti-inflamatórios orais, corticoides orais, corticoides tópicos, anti-histamínicos tópicos ou orais, influenciam diretamente na acurácia do *prick test*, pois reduzem a resposta inflamatória cutânea ocasionando falsos negativos. Já lesões dermatológicas ativas podem ocasionar falsos positivos, outro fator que leva a falsos positivos é a reação cruzada que pode ocorrer no teste. Por se tratar da exposição subcutânea ao alérgeno, em indivíduos extremamente sensíveis, o risco de crises anafiláticas é real e há casos registrados.

É um método relativamente fácil de ser realizado e o resultado é entregue em cerca de 20 min, tem alta sensibilidade e baixo custo. Outro teste *in vivo* realizado é o *Atopy Patch Test* (ATP), é considerado um dos melhores testes para pacientes com RA e DA, pois é, geralmente, o único teste positivo em pacientes com alergias respiratórias. Indica-se seu uso na investigação de pacientes que possivelmente apresentem RA (PITTNER *et al.*, 2004; CALDERÓN *et al.*, 2015).

Dentre os testes *in vitro*, há mais segurança para o paciente, porém, os custos são maiores e o tempo para o resultado também e a especificidade é semelhante. Falsos positivos podem ocorrer em pacientes com IgE total elevado, enquanto falsos negativos ocorrem comumente em pacientes com IgG total elevado. O *Basophil Activation Test* (BAT) é um teste realizado em sangue total o qual objetiva-se detectar a presença de marcadores de ativação na superfície dos basófilos. Ao contrário dos testes cutâneos, o BAT pode ser realizado em pacientes em uso de anti-histamínicos. O resultado também demonstra a resposta funcional do organismo frente ao alérgeno, devido ao processo utilizado. A desvantagem maior desse exame é a variabilidade entre os laboratórios, cada laboratório usa materiais diferentes e em tempos diferentes podendo interferir na padronização. O *Radioallergosorbent Test* (RAST) é a mensuração, *in vitro*, que gradua os níveis de IgE específicos através de um radioimunoensaio sensível, o qual usa anti-IgEs radiomarcados para detectar IgEs séricos ligados aos antígenos específicos em um substrato sólido. É bastante sensível e específico, mas seu uso é limitado pela difusão de métodos ainda mais sensíveis, como o ELISA. Pois esta técnica é capaz de medir o IgE total ou específico. Versões modificadas foram desenvolvidas para aumentar a sensibilidade e especificidade, além, visando que alguns antígenos apresentam reação cruzada, foram desenvolvidos ELISAs competitivos nos quais vários antígenos competem pela ligação de IgE, garantindo ainda mais especificidade. Entretanto, não é adequado para análise de alto rendimento de vários alérgenos (PITTNER *et al.*, 2004; CALDERÓN *et al.*, 2015).

Tanto o método SPT quanto os métodos quantitativos de IgEs específicos são sensíveis e específicos, sendo ferramentas diagnósticas eficazes para diagnóstico e acompanhamento do paciente atópico. Há discrepâncias entre os testes atribuídos às características do paciente, habilidade na execução do teste cutâneo, qualidade dos extratos de ácaros, reagentes e métodos utilizados em ensaios clínicos. Todavia, em geral, os exames apresentam concordância adequada. Dessa forma, ainda podem ser utilizados ambos os métodos para diagnóstico, mas o critério decisivo de escolha depende dos dados clínicos colhidos. Para o acompanhamento do tratamento, indica-se os métodos quantitativos de IgE específicos (PITTNER *et al.*, 2004; CALDERÓN *et al.*, 2015).

### **Profilaxias utilizadas para reduzir o impacto em pacientes sensibilizados aos ácaros**

O controle populacional dos HDMs é pautado por diversas medidas profiláticas de mudanças em âmbito doméstico, especialmente nos dormitórios, e pode ser reforçado com uso de produtos químicos acaricidas. Tais medidas visam reduzir a fonte de alimento, umidade e expor os ácaros a altas temperaturas. Já os inseticidas agem de diversas formas, em geral, resultam na desregulação fisiológica e conseqüente patogenicidade e inviabilidade das espécies. Dessa forma, a aplicação conjunta dessas medidas traz bons resultados no controle de rinite alérgica, asma alérgica e dermatite atópica, pois reduzem a exposição dos pacientes acometidos por essas patologias ao aeroalérgeno precursor das crises (CHOI *et al.*, 2008; VALLANCE *et al.*, 2006).

Dormitórios são o ambiente doméstico em que se passa o maior período, assim, é o maior foco das medidas de controles de ácaros de poeira doméstica. Devido à predileção dos ácaros por materiais porosos, o cuidado com colchões, travesseiros e roupas de cama e banho são fundamentais. O uso de capas especiais, de fibras finas, em colchões e travesseiros e a higiene e troca regulares são essenciais. É indicado remover carpetes e tapetes do ambiente, não sendo possível, a lavagem desses requer cuidados especiais, deve ser realizada a seco ou com um ciclo quente no qual há exposição a altas temperaturas, exposição solar pode ajudar no controle. As roupas de cama e banho, devem ser lavadas com constância e a presença de um ciclo quente é importante, a menos que se faça uso de secadora de roupas, essa também expõe os possíveis ácaros a altas temperaturas. Oriente-se que os animais de estimação não entrem nos dormitórios e sejam higienizados com frequência (CHOI *et al.*, 2008; VALLANCE *et al.*, 2006).

Além das medidas de higiene, o controle do ar ambiente, por uso de filtros, que visam reduzir a concentração de macromoléculas, e por meio da redução da umidade relativa do ar tem demonstrado bons resultados no controle de HDMS. Manter a umidade entre 45-50% desencadeia a redução quantitativa de ácaros no ambiente. Inclusive, em climas áridos e semiáridos há menor prevalência desses aeroalergenos, devido às características climáticas. Os filtros de partículas de ar de alta eficiência (HEPA), coletam e armazenam as partículas físicas, servem para reduzir os aeroalergenos diretamente e indiretamente, restringindo a disponibilidade de partículas que poderiam servir de substrato para o crescimento das colônias. Todavia, os filtros devem ser empregados com medidas de higienização do piso e dos animais domésticos, para que não haja sobrecarga de substâncias além da capacidade de coleta dos HEPAs (PRASAD *et al.*, 2009; LUCZYNSKA *et al.*, 1990; SERCOMBE *et al.*, 2007).

Em conjunto com as medidas profiláticas, o uso de acaricidas é uma medida de suporte viável. Inseticidas convencionais podem não ser eficazes contra ácaros, isso deve-se às diferenças morfológicas entre esses e insetos convencionais. A eficácia de agentes químicos como Salicilato de Fenila, Benzoato de Benzila, Fenitrotona, Permetrina contra *T. putrescentiae* e *D. farinae* foi comprovada em diversos estudos. Hormônios de crescimento de insetos, como Metopreno e Hidropeno, também obtêm efeitos interessantes no controle dos HDMS durante a fase adulta, pela exposição anormal aos hormônios desencadear disfunções fisiológicas nessa classe, as quais se tornam patológicas e inviáveis. Ademais, a análise de bioacaricidas desenvolvidos a partir do óleo essencial de *Juniperus oxycedrus* demonstrou que há vários compostos relacionados a ação de contato em ácaros, tais como em *D. farinae*. O óleo essencial já é aplicado no tratamento de eczema crônico e parasitas no couro cabeludo. Todavia, apesar de promissores, a aplicação dos acaricidas que usam os compostos desse óleo, em humanos, necessitam de mais testes de biossegurança para aplicabilidade futura. Outro óleo essencial de aplicabilidade promissora é de *Dianthus caryophyllus* (cravo-da-índia), existem resultados promissores em relação à sua ação acaricida testada em *D. farinae*, inclusive com redução de sintomas de pacientes asmáticos, apesar de que alguns de seus compostos estejam relacionados à carcinogênese em modelos com camundongos. Assim, esses óleos necessitam de mais estudos para isolamento dos compostos e garantia de biossegurança antes da aplicabilidade comercial (HASHIMOTO *et al.*, 1999; BAKR, 2010; KIM *et al.*, 2003; KIM *et al.*, 2017).

Frente às alternativas para controle da exposição do paciente alérgico aos ácaros de poeira doméstica, cabe aos profissionais da saúde adequarem o tratamento para cada paciente visando a melhor adesão e acompanhamento. Ademais, é fundamental que



a base para o tratamento das alergias envolve a educação do paciente alérgico e de sua rede de apoio, de modo que fique esclarecido a importância da adesão ao tratamento e a necessidade de realizar as medidas profiláticas adequadas, tanto do meio doméstico quanto ocupacional. É necessário compreender que o investimento inicial na profilaxia reduz quadros agudos de doenças alérgicas, mas não eliminam a chance de acontecerem. Não há, ainda, indicação médica de acaricidas totalmente eficazes para uso em âmbito doméstico e com comprovação de biossegurança. O trabalho para evitar exacerbações é diário e pragmático. Os aspiradores de pó, a rotina de higienização das roupas de cama, banho, sofás e tapetes devem ser revisados, o que acarreta consequências financeiras, até então, menores que para o tratamento de crises. O acompanhamento do indivíduo alérgico e de sua rede de apoio deve englobar a atenção psicológica, atentando aos sinais de estresse, ansiedade e cansaço frente às dificuldades do controle diário.

### Controle dos ácaros

A poeira doméstica e de armazenamento de grãos são habitats com abundância em recursos para os ácaros, pois são depósitos de macromoléculas essenciais para alimentação desses organismos. A queratina existente na pele descamada é vista como principal fonte alimentar, tornando a espécie humana ligada a esses ácaros. Ademais, se alimentam de fungos, bactérias, celulose, fibras e pólen. As residências humanas possuem móveis e utensílios ricos em poros, como sofás, tapetes, carpetes, toalhas, forros, colchões, lençóis e outros. Esses são os ambientes preferidos dos ácaros, visto que retêm alimentos, umidade e proteção contra o meio externo. Esses fatores corroboram com a proximidade que os ácaros têm com a espécie humana, tanto por fonte de alimento tanto por propiciar abrigo e condições climáticas ideais, 32-36°C e umidade relativa do ar maior que 40% (CALDERÓN *et al.*, 2005; CARNÉS *et al.*, 2017; VACKOVA *et al.*, 2021).

Para manejo dos ácaros nos dormitórios é altamente recomendado roupas-de-cama de fibras finas e resistentes à lavagem regular. Para o cuidado desses tecidos, faz-se necessário para higienização adequada o uso de lavagens com ciclo-quente, responsável eliminar grande parte dos ácaros. Entretanto, o uso do ciclo-quente não é relevante se for utilizado secadora-de-roupas, visto que o calor gerado já é suficiente para a limpeza e eliminação dos ácaros. O uso de falso-tecido, outrora recomendado, é ineficaz, pois os ácaros e seus detritos conseguem penetrar as fibras e sua remoção pela lavagem torna-se difícil. Ademais, o uso de capas de plástico em travesseiros aumenta a transpiração, tornando-se obsoletas (CHOI *et al.*, 2008; VALLANCE *et al.*, 2006). Parâmetros de umidade do ar maiores que 45% são necessários para a perpetuação da espécie dos ácaros. Dessa forma, manter o limítrofe entre 45-50% já é eficaz para o controle. Áreas áridas e semiáridas são pouco acometidas por patologias decorrentes de alergias a ácaros.

### CONCLUSÃO

Controlar a prevalência de ácaros no ambiente doméstico é fundamental para prevenção de crises alérgicas. A redução dessas crises está associada a melhora na qualidade de vida e redução de custos no tratamento dessas patologias. O quarto é o principal alvo de cuidados, posto que é, majoritariamente, o cômodo que se passa a maior porção de tempo ao longo da vida. Para tal, a limpeza de vestimentas, roupas de cama, tapetes, o controle

de umidade e da qualidade do ar são essenciais. A efetividade do tratamento depende da conscientização dos pacientes e da efetividade na execução das medidas preventivas.

## REFERÊNCIAS

APTER, A. *et al.* Epidemiology of sick building syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 94, p. 277–288, 1994.

ARAGÃO-FRANÇA, L.S. *et al.* Tolerogenic dendritic cells reduce airway inflammation in a model of dust mite triggered allergic inflammation. *Allergy, Asthma and Immunology Research*, v. 10, n. 4, p. 406–419, 2018.

ARLIAN, L.G. *et al.* Investigations of culture medium-free house dust mites. III. Antigens and allergens of body and fecal extract of *Dermatophagoides farinae*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 79, n. 3, p. 457–466, 1987.

ARLIAN, L.G., & PLATTS-MILLS, T.A.E. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 107, p. 406–413, 2001.

BAKR, A.A. Acaricidal Effects of Three Plant Oil Extracts Against the Two Dust Mites, House dust mites are a cosmopolitan pest in. *Acarines: Journal of the Egyptian Society of Acarology*, v. 4, n. 1, p. 21–24, 2010.

BAXI, S.N. *et al.* Exposure and Health Effects of Fungi on Humans. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 4, n. 3, p. 396–404, 2016.

BLACK, P.N. *et al.* Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy*, v. 55, p. 501–504, 2000.

BLANCO, M.B. *et al.* Avaliação da sensibilidade cutânea a *Dermatophagoides Pteronyssinus* e *farinae* por testes epicutâneos na dermatite atópica. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, v. 12, p. 53–68, 2004.

BORGHI, M. *et al.* Antifungal Th immunity: growing up in family. *Frontiers in Immunology*, v. 5, p. 506, 2014.

BOUSQUET, J. *et al.* ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma) 2008 update (In collaboration with the World Health Organization GA2 LEN and AllerGen). *Allergy*, v. 86, p. 8–134, 2008.

BROŽEK, J.L. *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 140, n. 4, p. 950–958, 2017.

CALDERÓN, M.A. *et al.* House Dust Mite Respiratory Allergy: An Overview of Current Therapeutic Strategies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 3, n. 6, p. 843–855, 2015.

CARABALLO, L. Mite allergens. *Expert Review of Clinical Immunology*, v. 13, p. 297–299, 2017.

CARNÉS, J. *et al.* Mite allergen extracts and clinical practice. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. v. 118, n. 3, p. 249-256, 2017.

CATES, E.C. *et al.* Intranasal Exposure of Mice to House Dust Mite Elicits Allergic Airway Inflammation via a GM-CSF-Mediated Mechanism. *The Journal of Immunology*, v. 173, n. 10, p. 6384–6392, 2004.

CHOI, S.Y. *et al.* Optimal conditions for the removal of house dust mite, dog dander, and pollen allergens using mechanical laundry. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, v. 100, n. 6, p. 583–588, 2008.

CHRUSZCZ, M. *et al.* Crystal Structures of Mite Allergens Der f 1 and Der p 1 Reveal Differences in Surface-Exposed Residues that May Influence Antibody Binding. *Journal of Molecular Biology*, v. 386, n.2, p. 520–530, 2009.

COLLOFF, M. J. Dust mites. CSIRO Publishing, Springer, Collingwood, Dordrecht. 2009.

DA SILVA, G.L. *et al.* Population growth of the stored product pest *Tyrophagus putrescentiae* (Acari: Acaridae) on environmentally and medically important fungi. *Experimental and Applied Acarology*, v. 78, n. 1, p. 49–64, 2019.

DUTRA, M. S. *et al.* Mite fauna assessment in houses of two distinct socioeconomic groups from Southern Brazil. *Journal of Medical Entomology*, v. 55, n. 3, p. 620–625, 2018.

EICKMEIER, O. *et al.* Immune response, diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis lung disease. *Current Pharmaceutical Design*, v. 19, n. 20, p. 3669–3678, 2013.

EYTUN, E. *et al.* Evaluation of *Dermatophagoides pteronyssinus* (Trouessart) and *D. farinae* Hughes (Acari: Pyroglyphidae) sensitivity in patients with allergic rhinitis: A comparative study. *Systematic and Applied Acarology*, v. 23, n. 2, p. 206–215, 2018.

FAERGEMANN, J. *et al.* Atopic dermatitis and fungi. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 15, n. 4, p. 545-563, 2002.

HADEBE, S.; BROMBACHER, F. Environment and Host-Genetic Determinants in Early Development of Allergic Asthma: Contribution of Fungi. *Frontiers in Immunology*, v. 10, p. 2696, 2019.

HAMMAD, H. *et al.* Inflammatory dendritic cells - not basophils - are necessary and sufficient for induction of Th2 immunity to inhaled house dust mite allergen. *Journal of Experimental Medicine*, v. 207, n. 10, p. 2097–2111, 2010.

HASHIMOTO, T. *et al.* Evaluation of the acaricidal efficacy of sixteen chemicals to three species of house dust mite, *Dermatophagoides farinae*, *Tyrophagus putrescentiae* and *Blomia tropicalis*, by filter paper contact method. *The Japan Society of Medical Entomology and Zoology*, v. 50, n. 4, p. 349–354, 1999.

- HEINAN, O.H. *et al.* Microorganisms associated with the house-dust mite, *Dermatophagoides*. *Medical Entomology and Zoology*, v. 37, n. 3, p. 229-235, 1986.
- HUANG, C.H. *et al.* Airway Inflammation and IgE Production Induced by Dust Mite Allergen-Specific Memory/Effector Th2 Cell Line Can Be Effectively Attenuated by IL-35. *The Journal of Immunology*, v. 187, n. 1, p. 462-471, 2011.
- HUBERT, J.*et al.* Population and Culture Age Influence the Microbiome Profiles of House Dust Mites. *Microbial Ecology*, v. 77, n. 4, p. 1048-1066, 2019.
- JANKO, M. *et al.* Dust mite allergens in the office environment. *American Industrial Hygiene Association Journal*, v. 56, p. 1133-1140, 1995.
- KIM, E.H. *et al.* Acaricidal activity of clove bud oil against *Dermatophagoides farinae* (Acari: Pyroglyphidae). *Chinese Journal of Parasitology & Parasitic Diseases*, v. 51, p. 885-889, 2003.
- KIM, H.J. *et al.* A novel mouse model of atopic dermatitis with epicutaneous allergen sensitization and the effect of *Lactobacillus rhamnosus*. *Experimental Dermatology*, v. 21, n. 9, p. 672-675, 2012.
- KIM, J.R. *et al.* Toxicity of *Juniperus oxycedrus* oil constituents and related compounds and the efficacy of oil spray formulations to *Dermatophagoides farinae* (Acari: Pyroglyphidae). *Experimental and Applied Acarology*, v. 73, n. 3-4, p. 385-399, 2017.
- LEE, J.S. *et al.* House dust mite, *Dermatophagoides pteronissinus* increases expression of MCP-1, IL-6, and IL-8 in human monocytic THP-1 cells. *Cytokine*, v. 42, n. 3, p. 365-371, 2008.
- LI, C.P. *et al.* Acaroid mite, intestinal and urinary acariasis. *World Journal Gastroenterology*, v. 9, n. 4, p. 874-877, 2003.
- LI, L.*et al.* Domestic mite-induced allergy: Causes, diagnosis, and future prospects. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, v. 32, 2058738418804095, 2018.
- LOFTUS, P.A.; WISE, S.K. Epidemiology of asthma. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, v. 24, n. 3, p. 245-249, 2016.
- LUCZYNSKA, C.M. *et al.* Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*). *The American Review of Respiratory Disease*, v. 141, n. 2, p. 361-367, 1990.
- MERCADO, D. *et al.* Niveles de alérgenos de ácaros en el polvo de habitación en Cartagena, Colombia. *Biomédica*, v. 16, n. 4, 307-314, 1996.
- MORAES, G.J.; FLECHTMANN, C.H.W.. *Manual de Acarologia: Acarologia básica e ácaros de plantas cultivadas no Brasil*. [S.l.: s.n.], 2008.
- NASCIMENTO, J.M. *et al.* Seasonal and environmental variations in community structure of house dust mites (Acari) in subtropical southern Brazil. *International Journal of Acarology*, v. 43, n. 1, p. 86-90, 2017.

- NUÑEZ, N.K., *et al.* Acute and chronic exposure to *Tyrophagus putrescentiae* induces allergic pulmonary response in a murine model. *Asia Pacific Allergy*, v. 6, n. 1, p. 48–55, 2016.
- PITTFNER, G. *et al.* Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens. *Clinical and Experimental Allergy*, v. 34, n. 4, p. 597–603, 2004.
- PRASAD, C. *et al.* Effect of evaporative coolers on skin test reactivity to dust mites and molds in a desert environment. *Allergy and Asthma Proceedings*, v. 30, n. 6, p. 624–627, 2009.
- QIU, S. *et al.* *Schistosoma japonicum* infection downregulates house dust mite-induced allergic airway inflammation in mice. *PLOS ONE*, v. 13, n. 1, p. e0190996, 2018.
- RICK, E. M. *et al.* Allergic fungal airway disease. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, v. 26, n. 6, p. 344–354, 2016.
- SAKANO, E. *et al.* IV Brazilian Consensus on Rhinitis - an update on allergic rhinitis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 84, n. 1, p. 3–14, 2018.
- SERCOMBE, J.K. *et al.* The vertical distribution of house dust mite allergen in carpet and the effect of dry vacuum cleaning. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, v. 210, n. 1, p. 43–50, 2007.
- SERRAVALLE, K. & MEDEIROS, M.. House dust mites in the city of Salvador-BA. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, v. 22, p. 19–24, 1998.
- SIEGERT, M.K. *et al.* Assessment on abiotic factors and the presence of storage mites in an animal feed factory. *Systematic and Applied Acarology*, v. 23, n. 12, p. 2317–2330, 2018b.
- SIEGERT, M.K. *et al.* Nutritional evaluation of animal feed infested with *Aleuroglyphus ovatus* and *Tyrophagus putrescentiae*. *Journal of Stored Products Research*, v. 79, p. 98–105, 2018a.
- SIWAK, E. *et al.* Alergeny roztoczy [Allergens of mites]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, v. 68, p. 369–74, 2014.
- TAKAI, Toshiro. *et al.* Recombinant Der p 1 and Der f 1 exhibit cysteine protease activity but no serine protease activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 328, n. 4, p. 944–952, 2005.
- VACKOVA, T. *et al.* Sharing a bed with mites: preferences of the house dust mite *Dermatophagoides farinae* in a temperature gradient. *Experimental and Applied Acarology*, v. 84, n. 4, p. 755–767, 2021.
- VALLANCE, Gillian *et al.* House dust mite control measures in the treatment of asthma. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v. 2, n. 4, p. 347–354, 2006.
- YU, Jing-Miao *et al.* Diversity of house dust mite species in xishuangbanna dai, a tropical rainforest region in Southwest China. *BioMed Research International*, v. 2015, p. 421716, 2015.
- YU, S.J. *et al.* House dust mite allergy: environment evaluation and disease prevention. *Asia Pacific Allergy*, v. 4, p. 241–252, 2014.

# Agrotóxicos utilizados em propriedades leiteiras relacionados a doenças neurológicas: Revisão sistemática

Fábio Ricardo Wittke<sup>1</sup>, Jordana Kich<sup>2</sup>, Claudete Rempel<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina / Bolsista de Iniciação Científica – PIBIC/CNPq – Universidade do Vale do Taquari – Univates, Lajeado, RS, Brasil;

<sup>2</sup> Discente do Curso de Farmácia – Universidade do Vale do Taquari – Univates, Lajeado, RS, Brasil;

<sup>3</sup> Docente do Curso de Medicina e Pesquisadora do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Desenvolvimento – Universidade do Vale do Taquari – Univates, Lajeado, RS, Brasil.

\* Autor correspondente: Claudete Rempel - Professora do Curso de Medicina e Pesquisadora do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Desenvolvimento – Univates. E-mail: crempel@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

Há décadas constata-se uma produção agrícola nacional dependente do uso de agrotóxicos, principalmente ao tratar em larga escala. O atual modelo tem como princípio a adoção de práticas que objetivam o retorno imediato de lucro, desconsiderando os desgastes naturais e seus efeitos na saúde humana (ANVISA, 2019).

Tal comportamento da produção agrícola brasileira resulta em um crescimento expressivo do mercado de agrotóxicos no país. Ou seja, o alto consumo dessas composições químicas está correlacionado com as políticas públicas fomentadoras de produção agrícola. A partir dessas políticas, o Brasil vai de encontro aos interesses dos países desenvolvidos, muitos desses, importadores de produtos brasileiros, que cada vez mais ampliam suas legislações restritivas sobre o uso de agrotóxicos (MIGUEL, 2015).

No Brasil, o catálogo de agrotóxicos é múltiplo e heterogêneo. Há cerca de 300 princípios ativos, cujas formulações comerciais somam mais de 2 mil opções, as quais possuem um amplo espectro de dispersão, sendo encontradas no solo, na água, no ar, em animais e vegetais, e os seres humanos, frequentemente, apresentam-se como destinatários finais (MAJOLO; REMPEL, 2018).

Nessa perspectiva, há uma convergência entre estudos científicos de que o uso impróprio de agrotóxicos pode causar em seres humanos efeitos de caráter agudo, resultado de uma exposição direta a uma única dose do produto, provocando uma morte rápida, ou crônica, por meio da acumulação gradativa de toxicidade no organismo (RIBEIRO; CAMELLO, 2014).

A partir desse consenso, o manuseio incorreto e frequente representa um risco à saúde de agricultores e vendedores de agrotóxicos, principalmente de países em desenvolvimento. Longos períodos em contato inapropriado com agrotóxicos poderão causar problemas oculares, dermatológicos, cardiopulmonares, reprodutivos, gastrointestinais e neurológicos (EZE; EXEAKU, 2016).

Dessa forma, mais especificamente, a exposição de seres humanos a substâncias químicas que afetam negativamente a funcionalidade do cérebro é preocupante. A neurotoxicidade é descrita como uma alteração neurofisiológica causada pela exposição a agentes tóxicos, que pode resultar em alterações cognitivas, distúrbios de memória, desregulação de humor e desordens psiquiátricas (HAN *et al.*, 2011).

Diante do exposto, reconhecendo a atualidade do tema, bem como a relevância de seu estudo à comunidade científica, aos agropecuaristas e à população em geral, objetivou-se avaliar a relação de causa e efeito entre os princípios ativos presentes nos agrotóxicos utilizados pelos produtores de leite do Vale do Taquari com doenças neurológicas descritas na literatura.

## MÉTODO

A partir do levantamento de dados transversais obtidos junto ao grupo de pesquisa “Sustentabilidade de propriedades produtoras de leite”, encontrou-se nas 124 propriedades rurais do Vale do Taquari 18 princípios ativos diferentes de agrotóxicos utilizados pelos agropecuaristas, sendo eles: glifosato, mesotriona, atrazina, tembotriona, simazina, deltrametrina, lambda-cialotrina, nicosulfuron, 2,4-D, sulfentrazone, glufosinato, imidacloprido, beta-ciflutrina, clorantraniliprole, clotianidina, clomazona, flumetralina e aminopiralde.

O glifosato é o herbicida mais utilizado no mundo, sendo comumente aplicado como ingrediente ativo do veneno Roundup® (BRIDI *et al.*, 2017). A mesotriona trata-se de um herbicida seletivo, contaminante do meio-ambiente, tradicionalmente usado no controle de ervas daninhas em lavouras de milho, sendo comercializado como Callisto® (PRIONE *et al.*, 2016). Atrazina e simazina são princípios ativos de herbicidas amplamente utilizados na cultura de milho, os quais apresentam-se, respectivamente, na formulação dos agrotóxicos Primóleo® e Primatop® (PASQUOTO *et al.*, 2015, LEITE *et al.*, 2019). Tembotriona define-se como um inibidor da síntese de carotenóides em plantas, obtendo o controle de vários tipos de monocotiledôneas indesejadas nas culturas de arroz e milho, comercializado como Soberan® (FRANÇA *et al.*, 2016).

A Deltrametrina é o princípio ativo do agrotóxico Decis®, inseticida indicado para o controle de lagartas desfolhadoras presentes em áreas de reflorestamento (TAMARU, 2015). O lambda-cialotrina, presente no Karate Zeon®, é um fungicida que deve ser diluído em água e aplicado em qualquer superfície terrestre para combate de fungos em culturas (GHIMICI; CONSTANTIN, 2018). O nicosulfuron atua como herbicida gramínicida, capaz de controlar com eficiência gramíneas e algumas folhas largas, comercializado como Sanso® e Nortox® (VARGAS *et al.*, 2015). O 2,4-D, formulação do DMA 806® e Aminol 806®, age como regulador do crescimento das plantas, principalmente, na produção de soja, evitando acamamento e perda de produção (LUZ *et al.*, 2019). O herbicida sulfentrazone, vendido sob nome comercial Boral 500®, é aplicado como pré-emergente em culturas de cana-de-açúcar, soja, fumo, café e eucalipto (NIEKAMP; JOHNSON, 2001). O glufosinato é um herbicida não seletivo que inibe a atividade da glutamina sintase, produzindo um rápido acúmulo de amônia nas plantas indesejadas, seu princípio ativo é encontrado no Finale® (DOMÍNGUEZ-MENDEZ; ROJANO-DELGADO, 2019).

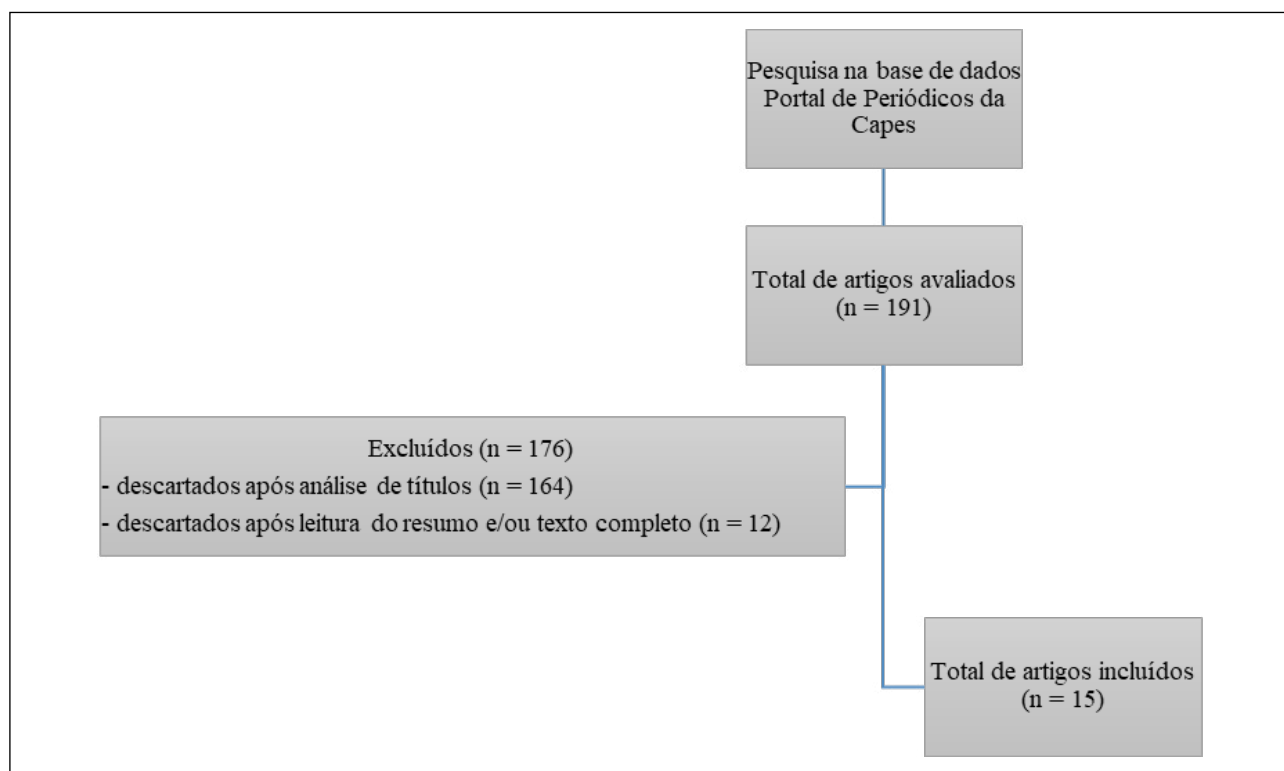
Os compostos imidaclopride e beta-ciflutrina, comercializados, respectivamente, como Connect® e Confidor Supra®, são inseticidas que agem no sistema nervoso de pragas, seus efeitos permanecem por longos prazos, principalmente, em biomas aquáticos (BABCOCK; COCHRAN; DAGGETT, 2017). O clorantraniliprole é o princípio ativo utilizado na formulação do inseticida Premio®, comumente aplicado para dessecação das folhas de cultivos como a soja (SILVA; FENILLI; LORENZETTI, 2016). A clotianidina é um inseticida neonicotinóide com efeitos potencialmente tóxicos poucos esclarecidos, seu princípio ativo é vendido como Dantop® (KARA *et al.*, 2014). O herbicida clomazona,

comercializado como Gamit 360®, apresenta-se com boa eficácia para controlar espécies de plantas daninhas que infestam a produção de arroz irrigado (WEBSTER; BALDWIN; DILLON, 1999). A flumetralina é um composto aplicado como anti-brotamento em plantações de fumo, comercializado como Primeplus® (BONEVENTI *et al.*, 2015). E, por fim, o aminopiralde que foi desenvolvido como uma nova fórmula de herbicida para controle de espécies de folha larga, vendido como Dominum® (TAN *et al.*, 2019).

Para a busca de referências bibliográficas sobre as relações entre estes princípios ativos e problemas neurológicos descritos na literatura, realizou-se uma revisão sistemática, em outubro de 2019, na base de dados eletrônicas do “Portal de Periódicos da Capes”, cujos artigos de revistas científicas pesquisados foram obtidos por meio da estratégia avançada utilizando os descritores: “(nome do princípio ativo AND neurology)”. Incluíram-se artigos originais dos últimos cinco anos, em humanos e modelos animais, observacionais, estudos clínicos e relatos de casos que, por meio da leitura dos seus títulos, estivessem disponíveis na íntegra e gratuitos. A partir dessa busca, foram encontrados um total de 191 artigos, cujos estudos contemplaram 13 dos 18 princípios ativos utilizados nas propriedades dos agropecuaristas, uma vez que os compostos mesotriona, nicosulfuron, sulfentrazone, clorantraniliprole e flumetralina não apresentaram estudos envolvendo a temática deste trabalho.

Estas 191 publicações tiveram seus títulos lidos descartando-se artigos de revisão bibliográfica, artigos de opinião e discussão sobre ética em pesquisa, repetidos e que não tratavam diretamente do tema proposto. Após avaliação e aplicação dos critérios de exclusão citados anteriormente, restaram 27 artigos, cujos resumos foram lidos e, quando necessário, também seus textos completos. Ao final, foram selecionados 15 artigos para sua leitura na íntegra. Estas publicações foram interpretadas e discutidas. Na Figura 1, encontra-se o fluxograma da seleção de artigos para revisão.

Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos para revisão.





A análise das produções foi construída, inicialmente, por meio de leitura e elaboração do quadro sinóptico no qual descreveu-se as seguintes variáveis: índice, ano, autores, títulos, objetivos e princípios ativos. Obtendo-se estes dados, formulou-se, posteriormente, a análise de conteúdo por categorização (MINAYO, 2010). Os 15 artigos selecionados, que cumpriram com os critérios de inclusão utilizados, abordaram 7 diferentes princípios ativos, sendo eles: glifosato, glufosinato, 2,4-D, deltametrina, clotianidina, simazina e atrazina.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Quadro 1 exibe o arranjo sinóptico confeccionado originalmente com as características e conteúdo das publicações selecionadas durante a revisão bibliográfica. Constata-se que os artigos que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão não são brasileiros, sendo originais da América do Norte, da Europa ocidental e da Ásia. A temática pesquisada mostrasse pertinente, uma vez que as obras encontradas foram publicadas em revistas com relevância científica internacional na sua maioria. Durante a análise dos conteúdos das publicações, elencou-se três categorias temáticas: “efeitos neurológicos dos princípios ativos de agrotóxicos em modelos animais”, “relatos de casos por intoxicação com princípios ativos de agrotóxicos” e “aspectos dos mecanismos neuropatológicos pela exposição a princípios ativos de agrotóxicos”.

Quadro 1. Apresentação e caracterização das publicações selecionadas na plataforma Portal Periódicos Capes que discutam a relação de causa e efeito entre princípios ativos de agrotóxicos e doenças neurológicas.

| Nº | Ano  | Autores                       | Títulos  | Objetivos  | Princípios ativos |
|----|------|-------------------------------|--|--|-------------------|
| 1  | 2014 | Kara <i>et al.</i> (2014)     | Determination of the effects on learning and memory performance and related gene expressions of clothianidin in rat models               | Avaliar os possíveis efeitos de CLO sobre aprendizado e memória em bebês e ratos adultos do sexo masculino e a expressão de genes relacionados no hipocampo.   | Clotianidina      |
| 2  | 2014 | Laugeray <i>et al.</i> (2014) | Pre-and postnatal exposure to low dose Glufosinate ammonium induces autism-like phenotypes in mice                                       | Abordar o impacto no Desenvolvimento da GLA, expondo camundongos fêmeas a baixas doses de GLA durante períodos pós-natais e analisar possíveis mudanças de desenvolvimento e comportamento na prole durante a infância e a idade adulta. | Glufosinato       |
| 3  | 2015 | Macharia (2015)               | Pesticides and Health in Vegetable Production in Kenya   | Investigar os determinantes do custo da doença (COI) e dos sintomas agudos relacionados a pesticidas, usando um painel equilibrado de 363 agricultores entrevistados em sete distritos produtores de vegetais do Quênia.                 | Glifosato         |
| 4  | 2015 | Samsel e Seneff (2015)        | Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies                                | Investigar o impacto do Mn na fisiologia e sua associação com disbiose intestinal, bem como neuropatologias como autismo, Doença de Alzheimer (DA), depressão, síndrome de ansiedade, doença de Parkinson (DP), e doenças de príons      | Glifosato         |
| 5  | 2016 | Amel <i>et al.</i> (2016)     | Extra virgin olive oil modulates brain docosahexaenoic acid level and oxidative damage caused by 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid in rats. | Investigar os efeitos protetores do azeite virgem e suas frações no processo oxidativo induzido pelo 2,4-D no cérebro de ratos Wistar.   | 2,4-D             |
| 6  | 2016 | Varol <i>et al.</i> (2016)    | Protective effects of lglutamine against toxicity of deltamethrin in the cerebral tissue   | Examinar o potencial neuroprotetor e antioxidante da L-glutamina contra a toxicidade do DLM em ratos albinos Wistar fêmeas.  | Deltrametrina     |

| Nº | Ano  | Autores   | Títulos   | Objetivos   | Princípios ativos    |
|----|------|---|---|---|----------------------|
| 7  | 2017 | Amaraneni <i>et al.</i> (2017)  | Brain uptake of deltamethrin in rats as a function of plasma protein binding and blood-brain barrier maturation           | Investigar a hipótese de que menor ligação plasmática e aumento da penetração da DLM na barreira hematoencefálica ratos imaturos contribuem para maiores concentrações cerebrais de DLM e neurotoxicidade mais pronunciada relatados nessa faixa etária.                | Deltrametrina        |
| 8  | 2017 | Doty <i>et al.</i> (2015)   | Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate?                            | Averiguar o dano de um princípio ativo na percepção de diferenças na olfação ou se são entidades específicas da doença ou outras, como infecções respiratórias ou poluição, responsáveis.   | 2,4-D                |
| 9  | 2017 | Gasmi <i>et al.</i> (2017)  | Effects of Deltamethrin on striatum and hippocampus mitochondrial integrity and the protective role of Quercetin in rats  | Avaliar a neurotoxicidade induzida pelo inseticida piretróide Deltametrina 0,32 mg /kg/dia em duas regiões principais do cérebro (hipocampo e estriado) do rato Wistar e os efeitos protetores da quercetina a 10 mg/kg/dia nesta toxicidade após 90 dias de exposição. | Deltrametrina        |
| 10 | 2018 | Kim e Min (2018)  | Anterograde Amnesia after Acute Glufosinate Ammonium Intoxication   | Relatar um caso raro, mas típico de intoxicação por GA associada à amnésia anterógrada e envolvimento bilateral do hipocampo.   | Glufosinato          |
| 11 | 2018 | Szepanowski <i>et al.</i> (2018)  | Differential impact of pure glyphosate and glyphosate-based herbicide in a model of peripheral nervous system myelination | Investigar os efeitos do glifosato puro e de uma formulação de GBH (contendo glifosato isopropilamina como ingrediente ativo) nos gânglios da raiz dorsal embrionária de DRG.   | Glifosato            |
| 12 | 2019 | Eriguchi <i>et al.</i> (2019)   | Parkinsonism Relating to Intoxication with Glyphosate   | Relatar o caso de um homem de 38 anos que Desenvolveu parkinsonismo 4 anos após ingerir glifosato.  | Glifosato            |
| 13 | 2019 | Djaldetti R, Steinmetz A, Rigbi A, Scherfler C, Poewe W, Roditi Y <i>et al.</i> <sup>44</sup> | The role of exposure to pesticides in the etiology of Parkinson's disease: a 18F-DOPA positron emission tomography study  | Examinar o padrão de captação de ligantes no PET 18F-DOPA em pacientes com DP expostos ou não expostos a pesticidas.  | Glifosato e simazina |
| 14 | 2019 | Shrestha <i>et al.</i> (2019)   | High Pesticide Exposure Events and Olfactory Impairment among U.S. Farmers  | Examinar os eventos de exposição a pesticidas (HPEEs) em uma relação relatada pela OI nos participantes na Saúde Agrícola Estudo (AHS)  | 2,4-D e atrazina     |
| 15 | 2019 | Lee <i>et al.</i> (2019)  | G l y p h o s a t e - I n d u c e d Encephalopathy: A Case Report   | Apresentar o caso de um paciente com lesões hipocampais e fornicaes bilaterais após a ingestão de herbicida glifosato.  | Glifosato            |

## Categorias temáticas originadas a partir da análise dos artigos selecionados

### Efeitos neurológicos dos princípios ativos de agrotóxicos em modelos animais

No artigo 1, a Clotianidina é um princípio ativo utilizado para proteger culturas contra insetos, mas seus efeitos potencialmente tóxicos nas funções cognitivas são pouco conhecidos. Durante o experimento com ratos, a ligação química aos receptores neuronais em mamíferos apresentou maior seletividade em comparação aos insetos, o que em doses altas parecem produzir diminuição da capacidade de aprendizado e de memória (KARA *et al.*, 2014).

De acordo com o estudo 2, após uma bateria de testes neurocomportamentais em ratas *Mices*, revelou que o Glufosinato, um dos princípios ativos mais utilizados na agricultura como herbicida, produz efeitos na prole quando a exposição materna ocorre no pré-natal. Tais efeitos afetam o desenvolvimento psicomotor, comunicação e comportamentos sociais

dos filhotes, assemelhando-se às alterações presentes em modelos animais sobre Distúrbio do Espectro Autista (LAUGERAY *et al.*, 2014).

A doença de Alzheimer e doença de Parkinson têm como um importante mecanismo patológico o estresse oxidativo. O artigo 6, por meio de estudos experimentais com ratos, descreve que a intoxicação subaguda com ácido diclorofenóxiacético (2,4-D) causa estresse oxidativo cerebral (AMEL *et al.*, 2016).

No artigo 7, após a exposição de ratos ao composto DLM, comprovou-se que os animais mais imaturos apresentavam maior permeabilidade na barreira hematoencefálica ao depósito do pesticida, o que gerou maior neurotoxicidade nas cobaias mais jovens (AMARANENI *et al.*, 2017).

O artigo 9 utilizou modelos de ratos para exposição ao DLM, demonstrando que o princípio ativo causou um aumento significativo nos mecanismos de apoptose neuronal, principalmente em regiões do hipocampo e corpo estriado. Isso gerou mudanças de comportamento, aumento da ansiedade, diminuição de aprendizado e memória, assim como déficit na atividade motora quando aplicados testes nos animais (GASMI *et al.*, 2017).

A publicação 11 procurou comparar a formulação de Glifosato puro e a mistura base do herbicida Glifosato, denominada GBH, com efeitos deletérios nas raízes nervosas de ratos Muridos. A GBH apresenta componentes estabilizadores e surfactantes que aumentam sua penetração nas plantas, cuja descrição não está presente na composição comercializada (SZEPAŃOWSKI *et al.*, 2018).

Segundo Benachour *et al.* (2019) e Defarge *et al.* (2017), há evidências que as formulações de GBH são consideravelmente mais tóxicas que o Glifosato puro. O artigo 11 não conseguiu concluir a diferença entre os efeitos desmielinizantes pela falta de informação da composição de GBH, mas não descartou a importância do seu esclarecimento, visto que há evidências de maior risco para desenvolvimento de neuropatias em indivíduos expostos cronicamente aos princípios ativos (SZEPAŃOWSKI *et al.*, 2018).

## **Relatos de casos por intoxicação com princípios ativos de agrotóxicos**

De acordo com Park *et al.* (2006), o Glufosinato, herbicida amplamente comercializado, pode causar diversas complicações neurológicas em intoxicações agudas, tais como: convulsões, perda de memória e consciência. A publicação 10, traz o relato de caso de um paciente de 53 anos que chegou à emergência após tentativa de suicídio com ingestão do princípio ativo. A paciente apresentou perda de memória recente e permaneceu desacordada até que fosse realizada a lavagem gastrointestinal. Após realização de ressonância magnética foi possível visualizar sinais de injúria na região do hipocampo cerebral, o que tinha compatibilidade com sua clínica (KIM; MIN, 2018).

Segundo Postuma *et al.* (2015), a doença de Parkinson é o segundo distúrbio neurodegenerativo mais comum da atualidade, sendo antecedido pela doença de Alzheimer, apresentando como sintomas: tremor, bradicinesia, perda de reflexos posturais e rigidez. O artigo 12 fez o relato de caso de um paciente, 38 anos, que desenvolveu parkinsonismo, responsivo ao tratamento com levodopa, após 4 anos de ter ingerido Glifosato propositalmente. O princípio ativo Glifosato é utilizado mundialmente em diversas culturas, entretanto seus efeitos neurotóxicos são poucos esclarecidos e necessitam maiores estudos para seu entendimento (ERIGUCHI *et al.*, 2019).

O artigo 15 apresentou o relato de caso de um paciente intoxicado com glifosato, cujo desenvolveu encefalopatia e perda de memória recente. A ressonância magnética realizada na sua internação apresentou lesões bilaterais na região do hipocampo e do fórnix. Tais achados mostram a neurotoxicidade reversível produzida pela ingestão de Glifosato, o que leva a morte neuronal, principalmente, das regiões cerebrais responsáveis pela memória (LEE *et al.*, 2019).

### **Aspectos dos mecanismos neuropatológicos pela exposição a princípios ativos de agrotóxicos**

O estudo 3, examinou os sintomas de intoxicação aguda sofrida por produtores de hortaliças no Quênia. Sendo os mais frequentes: espirros, tonturas, dores de cabeça, visão turva e pele irritada. Além disso, evidenciou que sintomas crescem significativamente com a quantidade e número de agrotóxicos manipulados, bem como o uso de Equipamento de Proteção Individual (EPI) gera o efeito inverso ao diminuir a incidência das intoxicações (MACHARIA, 2015).

O manganês (Mn) apresenta-se como um nutriente constitutivo para diferentes funções essenciais em nosso organismo. A publicação 4, correlacionou os baixos níveis de Mn em soros de produtos geneticamente modificados, que tiveram na sua produção a aplicação do princípio ativo Glifosato, com efeitos deletérios no sistema nervoso. A depleção de níveis de Mn nas plantas cultivadas está associada a neuropatologias como o Distúrbio do Espectro Autista, a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, depressão e ansiedade (SAMSEL; SENEFF, 2015).

Segundo Narahashi<sup>39</sup>, os princípios ativos piretróides podem causar bloqueio de condução em diversas regiões do sistema nervoso. Na publicação 5, apresenta o princípio ativo piretróide Deltametrina (DLM), um inseticida de amplo espectro utilizado para proteção de grãos, vegetais e frutas, cuja intoxicação aguda aumenta a oxidação cerebral produzindo degeneração celular, responsável por ataxia, perda de coordenação, tremores e convulsões (VAROL *et al.*, 2016).

Segundo Doty e Kamath (2014), a maioria dos pacientes com mais de 65 anos apresenta alguma disfunção olfatória como, por exemplo, hiposmia leve ou até anosmia. A disfunção olfativa pode ser um sinal pré-clínico de doenças neurológicas como: doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington, distúrbios do sono e movimento (DOTY *et al.*, 2015). Na publicação 8, foram discutidas fontes de dano ao sistema olfativo, sendo um dos pontos abordados os efeitos nocivos da exposição aos pesticidas e herbicidas, o que corrobora para agressão do epitélio nasal e destruição de neurotransmissores do olfato (DOTY, 2017).

A publicação 13 faz um contraponto à suscetibilidade ao desenvolvimento da doença de Parkinson (DP) em indivíduos expostos ao princípio ativo Glifosato por meio de um experimento de captação de pósitrons na tomografia em regiões cerebrais sensíveis da DP. A partir dos resultados sugere-se que, mesmo sendo um fator de risco, a patogênese de DP em pacientes após exposição a agrotóxicos não é diferente daqueles com DP idiopática (DJALDETTI *et al.*, 2019).

O avanço da idade diminui a capacidade olfativa humana (ADAMS *et al.*, 2017). A publicação 14 buscou correlacionar a diminuição olfativa com a exposição a agrotóxicos. O comprometimento da capacidade olfativa ou mau olfato pelo contato com princípios

ativos necessita de maiores investigações dos mecanismos envolvidos, mas há evidências do aumento do risco em adultos que foram expostos (SHRESTHA *et al.*, 2019).

## CONCLUSÃO

Pelos artigos analisados, percebe-se uma convergência a respeito dos efeitos neurológicos causados pela exposição aos princípios ativos observados nas propriedades dos produtores de leite do Vale do Taquari. Os compostos glifosato, glufosinato, 2,4-D e deltrametrina foram os que mais resultaram estudos que abordassem o objetivo deste trabalho.

A partir da revisão sistemática, pode-se elencar as seguintes alterações neurológicas mais comumente encontradas em intoxicações por estes compostos: desordens psiquiátricas, diminuição da memória recente, dificuldade de aprendizado e déficit motor. Entretanto, há estudos que carecem de esclarecimento sobre a metodologia utilizada e, por vezes, apresentam uma argumentação rasa ou incompatibilidade estatística.

Em tempo, constatou-se também a ausência de estudos dos princípios ativos mesotriona, nicosulfuron, sulfentrazona, clorantraniliprole e flumetralina utilizados pelos agropecuaristas, assim como poucas pesquisas disponíveis referentes ao restante dos compostos.

## REFERÊNCIAS

ADAMS, D. R.; WROBLEWSKI, K. E.; KERN, D. W.; KOZLOSKI, M. J.; DALE, W.; MCCLINTOCK, M. K.; PINTO, J. M. Factors associated with inaccurate self-reporting of olfactory dysfunction in older US adults. *Chem Senses*, v. 42, n. 3, p. 223-231, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw108>

AMARANENI, M.; PANG, J.; MORTUZA, T. B.; MURALIDHARA, S.; CUMMINGS, B. S.; WHITE, C. A.; VORHEES, C. V.; ZASTRE, J.; BRUCKNER, J. V. Brain uptake of deltamethrin in rats as a function of plasma protein binding and blood - brain barrier maturation. *Neurotoxicology*, v. 62, p. 24-29, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.04.009>

AMEL, N.; WAFI, T.; SAMIA, D.; YOUSRA, B.; ISAAM, C.; CHERAIF, I.; ATTIA, N.; MOHAMED, H. Extra virgin olive oil modulates brain docosahexaenoic acid level and oxidative damage caused by 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid in rats. *J Food Sci Technol*, v. 53, n. 3, p. 1454-1464, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1007/s13197-015-2150-3>

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Agrotóxico, herbicida e pesticida. Brasília: ANVISA; Brasil; 2019.

BABCOCK, H.; COCHRAN, K.; DAGGETT, M. A. F. The effects of imidacloprid on *Danio rerio* (Zebrafish) ocular and osteological development. *FASEB J*, v. 31, p. 631, 2017. Doi: [https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1\\_supplement.869.1](https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1_supplement.869.1)

BENACHOUR, N.; SIPAHUTAR, H.; MOSLEMI, S.; GASNIER, C.; TRAVERT, C.; SÉRALINI, G. E. Time- and dose-dependent effects of roundup on human embryonic and placental cells. *Arch Environ Contam Toxicol*, v. 53, n. 1, p. 126-133, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00244-006-0154-8>

BONEVENTI, P.; BARONEZA, J. E.; MOREIRA, C. Q.; SANTOS, D. C. D. M.; SALLES, M. J. S. Maternal and fetal effects after inhalation of the herbicide flumetralin. *Acta Sci Biol Sci*, v. 37, n. 4, p. 477-481, 2015. Doi: <https://doi.org/10.4025/actascibiols.v37i4.26769>

BRIDI, D.; ALTENHOFEN, S.; GONZALEZ, J. B.; REOLON, G. K.; DENISE, C. Glyphosate and Roundup® alter morphology and behavior in Zebra fish. *Toxicology*, v. 392, p. 32-39, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.10.007>

DEFARGE, N.; SPIROUX, J. V.; SÉRALINI, G. E. Toxicity of formulants and heavy metals in glyphosate-based herbicides and other pesticides. *Toxicol Rep*, v. 5, p. 156-163, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.12.025>

DJALDETTI, R.; STEINMETZ, A.; RIGBI, A.; SCHERFLER, C.; POEWE, W.; RODITI, Y.; GREENBAUM, L.; LORBERBOYM, M. The role of exposure to pesticides in the etiology of Parkinson's disease: a 18F-DOPA positron emission tomography study. *J Neural Transm (Vienna)*, v. 126, n. 2, p. 159-166, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1951-8>

DOMÍNGUEZ-MENDEZ, R.; CRUZ, R. A.; ROJANO-DELGADO, A. M. Stacked traits conferring multiple resistance to imazamox and glufosinate in soft wheat. *Pest Manag Sci*, v. 75, n. 3, p. 648-57, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1002/ps.5159>

DOTY, R. L.; HAWKES, C. H.; GOOD, K. P.; DUDA, J. E. Odor perception and neuropathology in neurodegenerative diseases and schizophrenia. *In: DOTY, R. L. (editor). Handbook of olfaction and gustation*. Hoboken: John Wiley & Sons, p. 403-52, 2015.

DOTY RL, KAMATH V. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol.*, v. 5, n. 20, 2014. Doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00020>

DOTY, R. L. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? *Lancet Neurol*, v. 16, n. 6, p. 478-488, 2017. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30123-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30123-0)

ERIGUCHI, M.; IIDA, K.; IKEDA, S.; OSOEGAWA, M.; NISHIOKA, K.; HATTORI, N.; NAGAYAMA, H.; HARA, H. Parkinsonism relating to intoxication with glyphosate. *Intern Med*, v. 58, n. 13, p. 1935-1938, 2019. Doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2028-18>

EZE, S. C.; MBA, C. L.; EZEAKU, P. I. Analytical review of pesticide formulation trends and application: the effects on the target organisms and environment. *Int J Sci, Environ Technol (Tehran)*, v. 5, n.1, p. 253-266, 2016.

FRANÇA, G. V. S.; OLIVEIRA, G. A.; MELO, C. A. D.; SILVA, G. S.; CARNEIRO, G. D. O. P.; SILVA, D. V.; REIS, M. R. Residues of atrazine and tembotrione in the soil affect the initial growth of beets. *Rev Bras de Herbic*, v. 15, n. 2, p. 195-204, 2016. Doi: <https://doi.org/10.7824/rbh.v15i2.445>

GASMI, S.; ROUABHI, R.; KEBIECHE, M.; BOUSSEKINE, S.; SALMI, A.; TOUALBIA, N.; TAIB, C.; BOUTERAA, Z.; CHENIKHER, H.; HENINE, S.; DJABRI, B. Effects of Deltamethrin on striatum and hippocampus mitochondrial integrity and the protective role of Quercetin in rats. *Environ Sci Pollut Res Int*, v. 24, n. 19, p. 16440- 16457, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9218-8>

GHIMICI, L.; CONSTANTIN, M. Removal of the commercial pesticides Novadim Progress, Bordeaux mixture and Karate Zeon by pullulan derivatives based flocculants. *J Environ Manage*, v. 218, p. 31-38, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2018.04.056>

HAN, D. Y.; HOELZIE, J. B.; DENNIS, B. C.; HOFFMANN, M. A brief Review of cognitive assessment in neurotoxicology. *Neurol Clin*, v. 29, n. 3, p. 581-590, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2011.05.008>

KARA, M.; ÖZDEMİR, H. H.; YUMRUTAS, O.; UCKARDES, F.; ERASLAN, E.; DEMİR, C. F.; BAL, R. Determination of the effects on learning and memory performance and related gene expressions of clothianidin in rat models. *Cogn Neurodyn*, v. 8, n. 5, p. 411-416, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11571-014-9293-1>

KIM, H. H.; MIN, Y. G. Anterograde amnesia after acute glufosinate ammonium intoxication. *Acute and Critical Care*, v. 33, n. 2, p. 110-113, 2018. Doi: <https://doi.org/10.4266/acc.2016.00444>

LAUGERAY, A.; HERZINE, A.; OLIVIER, P.; HÉBERT, B.; AGUILLON-NAURY, M.; OLIVIER, R.; MENUET, A.; MAZAUD-GUITTOT, S.; LESNÉ, L.; BRIAULT, S.; JEGOU, B. PICHON, J.; MONTÉCOT-DUBOURG, C.; MORTAUD, S. Pre and postnatal exposure to low dose glufosinate ammonium induces autism-like phenotypes in mice. *Front Behav Neurosci*, v. 8, p. 390, 2014. Doi: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00390>

LEE, H. K.; PARK, H. S.; OH, J. H.; LEE, J. S. Glyphosate-induced encephalopathy: a case report. *J Clin Neurol*, v. 15, n. 1, p. 32-33, 2019. Doi: <https://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.1.132>

LEITE, G. L. D.; PAULO, P. D.; ZANUNCIO, J. C.; ALVARENGA, A. C.; SOARES, M. A.; TAVARES, W. S.; TUFFL-SANTOS, L. D.; SPÍNOLA-FILHO, P. R. C. Effects of atrazine-based herbicide on emergence and sex ratio of Trichogrammatidae (Hymenoptera). *Fla Entomol*, v. 98, n. 3, p. 899-902, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1653/024.098.0313>

LUZ, R. P.; DE FREITAS, B. R.; CIONECK, P. C.; RIBEIRO, S. R. S.; RONCATTO, E.; ARROBAS, A.; BARROSO, M. Uso de reguladores de crescimento para diminuição de acamamento na cultura da soja (*Glycine max*). In: Anais do V Congresso Brasileiro de Fitossanidade; Curitiba, Paraná. São Paulo: UNESP, p. 7-9, 2019.

MACHARIA, I. Pesticides and health in vegetable production in Kenya. *BioMed Res Int*, v. 15, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1155/2015/241516>

MAJOLO, F.; REMPEL, C. Impact of the use of pesticides by rural workers in Brazil. *Rev Bras Ciênc Ambient*, v. 50, n. 12, p. 1-25, 2018. Doi: <https://doi.org/10.5327/Z2176-947820180357>

MIGUEL, M. M. Agrotóxicos e regulação: falhas de mercado e de governo. *J Law & Reg*, v. 1, n. 2, p. 199-218, 2015.

MINAYO, M. C. S. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. 8.ed. São Paulo: Hucitec; 2010.

NARAHASHI, T. Cellular and molecular mechanisms of action of insecticides: neurophysiological approach. *Neurobehav Toxicol Teratol*, v. 4, n. 6, p. 753-758, 1981.

NIEKAMP, J. W.; JOHNSON, W. G. Weed management with sulfentrazone and #umioxazin in no-tillage soybean (*Glycine max*). *Crop Prot*, v. 20, n. 3, p. 215-220, 2001. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0261-2194\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0261-2194(00)00129-0)

PARK, H. Y.; LEE, P. H.; SHIN, D. H.; KIM, G. W. Anterograde amnesia with hippocampal lesions following glufosinate intoxication. *Neurology*, v. 67, n. 5, p. 914-915, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000233828.18399.e8>

PASQUOTO, T.; LIMA, R.; FRACETO, L. F. Solid lipid nanoparticles co-loaded with simazine and atrazine: preparation, characterization, and evaluation of herbicidal activity. *J Agric Food Chem*, v. 63, n. 2, p. 422-432, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1021/jf5059045>

POSTUMA, R. B.; BERG, D.; STERN, M.; POEWE, W.; OLANOW, C. W.; OBESO, J.; MAREK, K.; LITVAN, I.; LANG, A. E.; HALLIDAY, G.; GOETZ, C. G.; GASSER, T.; DUBOIS, B.; CHAN, P.; BLOEM, B. R.; ADLER, C. H.; DEUSCHL, G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, v. 30, n. 12, p. 591-601, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1002/mds.26424>

PRIONE, L. P.; OLSCHANHESKI, L. R.; TULLIO, L. D.; SANTO, B. C. E.; RECHE, P. M.; MARTINS, P. F.; CARVALHO, G.; DEMIATE, I. M.; PILEGGI, S. A. V.; DOURADO, M. N.; PRESTES, R. A.; SADOWSKY, M. J.; AZEVEDO, R. A.; PILEGGI, M. GST activity and membrane lipid saturation prevents mesotrione - induced cellular damage in *Pantoea ananatis*. *AMB Express*, v. 6, n. 1, p. 70, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13568-016-0240-x>



RIBEIRO, B. A. L.; CAMELLO, T. C. F. Reflexões sobre o uso de agrotóxicos e suas consequências. *Sustinere*, v. 2, n. 2, p. 27-35, 2014. Doi: <https://doi.org/10.12957/sustinere.2014.14125>

SAMSEL, A.; SENEFF, S. Glyphosate, pathways to modern diseases III: manganese, neurological diseases and associated pathologies. *Surg Neurol Int*, v. 6, n. 45, 2015. Doi: <https://doi.org/10.4103/2152-7806.153876>

SHRESTHA, S.; KAMEL, F.; UMBACH, D. M.; FREEMAN, L. E. B.; KOUTROS, S.; ALAVANJA, M.; BLAIR, A.; SANDLER, D. P.; Chen H. High pesticide exposure events and olfactory impairment among U.S. farmers. *Environ Health Perspect*, v. 127, n. 1, p. 17005, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1289/EHP3713>

SILVA, I. F.; FENILLI, A. J.; LORENZETTI, E. Efeito de dessecantes na produtividade e qualidade fisiológica de sementes de soja. *Revista Cultivando o Saber*, v. 9, n. 3, p. 224-242, 2016.

SZEPANOWSKI, F.; PHILLIP, L.; ANNE, S.; PHILIPP, K. M.; CHRISTOPH, A.; KIESEIER, B. C.; STETTNER, M. Differential impact of pure glyphosate and glyphosate - based herbicide in a model of peripheral nervous system myelination. *Acta Neuropathol*, v. 136, n. 6, p. 979-982, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1938-4>

TAMARU, C. T. Avaliação da toxicidade aguda do Decis® 25 EC em *Daphnia magna*. [monografia na Internet]. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, Paraná. [acesso em 11 nov. 2019]. Disponível em: [http://repositorio.roca.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/9045/1/CT\\_COPAM\\_2015\\_2\\_7.pdf](http://repositorio.roca.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/9045/1/CT_COPAM_2015_2_7.pdf)

TAN, S.; YU, H.; HE, Y.; WANG, M.; LIU, G.; HONG, S.; YAN, F.; WANG, Y.; WANG, M.; LI, T.; WANG, J.; EL-ATY, A. M. A.; HACIMÜFTÜOĞLU, A.; SHE, Y. A dummy molecularly imprinted solid-phase extraction coupled with liquid chromatography-tandem mass spectrometry for selective determination of four pyridine carboxylic acid herbicides in milk. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, v. 1108, p. 65-72, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.01.008>

VARGAS, L.; MARIANI, F.; GAZZIERO, D.; KARAM, D. Azevém resistente: manejo e controle. *In: Anais do II Colóquio Internacional sobre Plantas Daninhas Resistentes a Herbicidas*; Jaboticabal, São Paulo. São Paulo: UNESP; 2015, p. 9-10.

VAROL, S.; ÖZDEMİR, H. H.; CEVIK, M. U.; ALTUN, Y.; EBILOĞLU, I.; BALDUZ, M.; ARSLAN, D.; TEKIN, R.; AKTAR, F.; ALUÇLU, M. U. Protective effects of l-glutamine against toxicity of deltamethrin in the cerebral tissue. *Neuropsychiatr Dis Treat*, v. 12, p. 1005-1011, 2016. Doi: <https://doi.org/10.2147/NDT.S104011>

WEBSTER, E. P.; BALDWIN, F. L.; DILLON, T. L. The potential for clomazone use in rice (*Oryza Sativa*). *Weed Technol*, v. 13, n. 2, p. 390-393, 1999. <https://www.jstor.org/stable/3988486>

# Alterações no perfil lipídico infantil durante a pandemia da Covid-19

Ana Paula Zilio<sup>1</sup>, Vanderlei Biolchi<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduanda em Biomedicina Bacharelado, Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES. Lajeado- RS, Brasil;

<sup>2</sup>Docente da Universidade do Vale do Taquari – UNIVATES, Lajeado, RS, Brasil.

\*Autor correspondente: Vanderlei Biolchi - Universidade do Vale do Taquari – Univates, Lajeado, RS, Brasil. Email: vanderlei.biolchi@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

A Covid-19 é uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), agente causador da recente pandemia global covid 19 com crescente taxa de mortalidade. O contágio surgiu inicialmente na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, em 8 de dezembro de 2019 (MURALIDAR *et al.*, 2020).

Segundo Muralidar *et al.*, (2020) a infecção foi considerada altamente contagiosa e rapidamente transmissível. Sua transmissão e sintomas dependem principalmente de várias rotas, sendo que a disseminação de gotículas respiratórias é considerada a principal via da infecção por SARS-CoV-2. Diversas medidas de controle e prevenção da doença foram adotadas. A medida mais difundida foi o isolamento social, adotando estratégias de controle da mobilidade populacional, como fechamento de escolas e universidades, comércio não essencial, áreas públicas de lazer, entre outras (BEZERRA *et al.*, 2020)

O isolamento social afetou principalmente as crianças, causando desordem na rotina, fazendo com que, por não poderem brincar ao ar livre ou encontrar os amigos, expressassem níveis mais baixos de afeto, ficassem mais irritadas, frustradas e entediadas (DA SILVA *et al.* 2021). Do mesmo modo que resultou em efeitos no estado nutricional, conforme Rodriguez-Leyva e Pierce (2021), algumas pessoas não se preocuparam em manter uma dieta saudável durante a quarentena, portanto o consumo de frutas e hortaliças diminuiu e o consumo de refrigerantes, doces, pães e salgadinhos aumentou. Além disso, muitas crianças dependiam da escola para ter uma alimentação saudável. A suspensão das aulas interrompeu o acesso dessas crianças a uma alimentação de qualidade (BARBOSA *et al.*, 2022). Outra variável importante relacionada à saúde e bem-estar é a atividade física, que segundo Bezerra *et al.* (2020) se tornou um desafio no isolamento social. Inevitavelmente, as medidas protetoras promoveram um comportamento sedentário, o qual se associa, entre outros efeitos, com um deterioramento do estado físico e o desenvolvimento de doenças (RODRÍGUEZ-NUÑEZ, 2020)

Os efeitos psicológicos adversos não são surpreendentes durante a quarentena. No entanto, a evidência de que esses efeitos ainda podem ser detectados meses ou anos depois é muito preocupante (BEZERRA *et al.*, 2020) Segundo Da Silva *et al.* (2021) as medidas de contenção, como o fechamento de escolas por longos períodos, deixaram as crianças debilitadas e afetaram seu desempenho educacional, psicológico e de desenvolvimento, enquanto lutaram com sentimentos de solidão, ansiedade e incerteza. Com o fechamento das escolas, algumas crianças ficaram trancadas em seus quartos sem sair, se recusando a comer e tomar banho (LEE, 2020). Conforme Del Castillo e Velasco (2020) o isolamento

social aumentou e continua a aumentar ou acarretar uma sintomatologia de ansiedade, ou depressão na classe infantil.

Segundo Sacramento *et al.* (2022), as crianças estão excessivamente expostas a telas, o uso de telas tornou-se necessário para muitas atividades durante a pandemia, mas este recurso não deve prejudicar o tempo direcionado para o sono adequado, o ato de fazer as refeições, atividades familiares e atividades lúdicas ativas. Gerando preocupação sobre a importância de limitar esta exposição para a saúde infantil, pois a mesma pode influenciar na qualidade e quantidade da alimentação, ter repercussões no estado nutricional e na saúde das crianças a médio e longo prazo.

As dislipidemias são definidas como distúrbios no metabolismo das lipoproteínas, como o aumento do colesterol total, LDL e triglicerídeos, e diminuição do HDL, desenvolvidas conforme a exposição a fatores genéticos ou ambientais. Isto contribui para o desenvolvimento da doença arterial coronariana (DAC), aterosclerose e hipertensão arterial sistêmica (HAS), sendo também secundárias à obesidade, podendo surgir durante a infância e se potencializar durante a vida, de acordo com a combinação de outros fatores, como o estilo de vida, hábitos alimentares e histórico familiar (SOUZA *et al.*, 2019)

Os distúrbios lipídicos podem ter causas primárias, de origem genética, ou causas secundárias, decorrentes de estilo de vida inadequado, certas condições mórbidas ou de medicamentos (MANTOVANI & PUGLIESE, 2020). Segundo Beserra *et al.* (2020) a maioria dos hábitos alimentares que se formam na infância geralmente persistem na idade adulta, causando exposição aos malefícios de uma alimentação instável, elevando o risco de dislipidemias. A dislipidemia em crianças e adolescentes representa um fator de risco determinante de aterosclerose e pode contribuir para a doença coronariana na vida adulta.

Portanto o objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil lipídico das crianças por um período anterior a pandemia, e durante a pandemia do Covid-19 avaliando o número de alterações e o possível aumento neste período.

## MÉTODOS

Para esta pesquisa, foi escolhido o Laboratório de Análises Clínicas Univates (LAC-UNIVATES), que foi inaugurado em 2011 para atender às demandas de ensino e de pesquisa dos cursos da área da saúde da Instituição. Em 2016 sua estrutura foi reorganizada a fim de prestar serviços de análises clínicas para o Ambulatório de Especialidades Médicas da Univates e, em 2018, passou a suprir também às demandas dos exames periódicos dos funcionários da instituição e dos colaboradores conveniados à Unimed Vales do Taquari e Rio Pardo. Em 2019, passou por mais adaptações, tornando-se 24h, para atender à Unidade de Pronto Atendimento (UPA) de Lajeado e, no final do mesmo ano, reformou toda a sua estrutura para melhor atender o público externo.

Foram incluídos na pesquisa os pacientes atendidos no Laboratório de Análises Clínicas da Univates (LAC-UNIVATES), no período de março de 2016 a março de 2022, independente de convênio ou gênero, na faixa etária de 0 a 10 anos, e com o Prontuário Eletrônico do Paciente (PEP) atualizado com os dados necessários para a pesquisa. Analisando os exames de Colesterol Total, LDL, HDL e Triglicerídeos.

A coleta de dados foi feita através do sistema de informática em saúde Tasy (Philips) utilizado no Laboratório de Análises Clínicas da Univates (LAC-UNIVATES), Lajeado/

RS sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Univates tendo como número do parecer: 6.037.059.

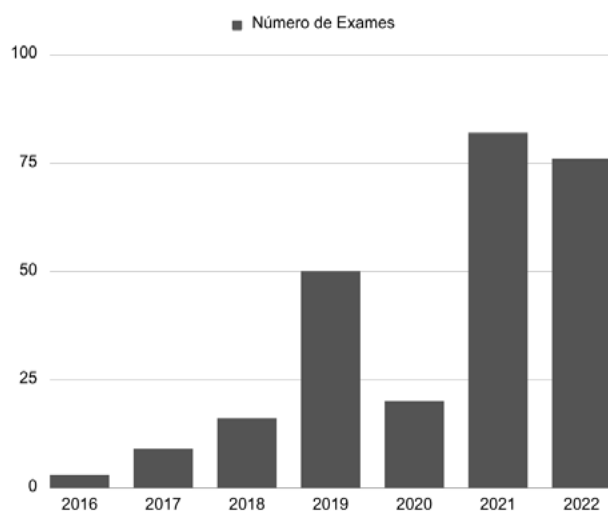
O número de prontuários analisados foi de 256, os quais foram divididos em dois grupos, no período de março de 2016 a março de 2022, o decreto de pandemia pela OMS (11 de março de 2022), foi utilizado para definir os grupos: antes da pandemia e durante da pandemia.

Os resultados foram avaliados através do programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences – IBM Corporation*), versão 20.0. Foi realizado o teste de normalidade de Kolgomorov-Smirnov, sendo que as variáveis demonstraram distribuição normal. Foi realizado o teste-T para avaliar as variáveis, no período anterior à pandemia, em comparação com o período durante a pandemia. Foi utilizado, como significância, um  $P \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

No gráfico 1 observamos o número de requisições de exames lipídicos infantis referente aos anos de 2016 a 2022.

Gráfico 1. Requisição de exames lipídicos infantis referentes aos anos.



Na Tabela 1. Características gerais da população analisada, elencando grupo, sexo, convênio e cidade.

Tabela 1. Características gerais da população analisada.

|          |                    | Frequência | Porcentagem (%) |
|----------|--------------------|------------|-----------------|
| Grupo    | Antes da pandemia  | 82         | 32              |
|          | Durante a pandemia | 174        | 78              |
|          | Total              | 256        | 100             |
| Sexo     | Feminino           | 131        | 51,2            |
|          | Masculino          | 125        | 48,8            |
| Convênio | Sus                | 182        | 71,1            |

|        |                   | Frequência | Porcentagem (%) |
|--------|-------------------|------------|-----------------|
|        | Unimed            | 47         | 18,4            |
|        | Particular        | 17         | 6,6             |
|        | Outros            | 10         | 3,9             |
| Cidade | Lajeado           | 248        | 96,9            |
|        | Estrela           | 2          | 0,8             |
|        | Cruzeiro do Sul   | 2          | 0,8             |
|        | Teutônia          | 1          | 0,4             |
|        | Arroio do Meio    | 1          | 0,4             |
|        | Pescaria Brava    | 1          | 0,4             |
|        | Bom Retiro do Sul | 1          | 0,4             |

Na Tabela 2 estão apresentados a idade e análises bioquímicas entre os grupos antes da pandemia e durante a pandemia.

Tabela 2. Perfil bioquímico entre os grupos.

| Dados                    | Grupo              | N   | Média ± Desvio Padrão | P     |
|--------------------------|--------------------|-----|-----------------------|-------|
| Idade (anos)             | Antes da Pandemia  | 82  | 6,8 ± 2,6             | 0,836 |
|                          | Durante a Pandemia | 174 | 6,7 ± 2,4             |       |
| Triglicerídeos (mg/dL)   | Antes da Pandemia  | 73  | 91,4 ± 57,3           | 0,023 |
|                          | Durante a Pandemia | 149 | 74,4 ± 37,4           |       |
| Colesterol Total (mg/dL) | Antes da Pandemia  | 79  | 161,8 ± 31,7          | 0,486 |
|                          | Durante a Pandemia | 159 | 164,8 ± 31,1          |       |
| Colesterol HDL (mg/dL)   | Antes da Pandemia  | 78  | 61,2 ± 12,7           | 0,091 |
|                          | Durante a Pandemia | 129 | 58,0 ± 13,3           |       |
| Colesterol LDL (mg/dL)   | Antes da Pandemia  | 21  | 80,7 ± 24,5           | 0,001 |
|                          | Durante a Pandemia | 37  | 93,7 ± 28,1           |       |

Na Tabela 3, o perfil bioquímico foi dicotomizado quanto aos valores de referência.

Tabela 3. Análise da frequência de resultados, comparados aos valores de referência.

| Dados            | N   | Grupo              | N   | Número de pacientes com valores fora do de referência | % Alterações |
|------------------|-----|--------------------|-----|---|--------------|
| Triglicerídeos   | 222 | Antes da Pandemia  | 73  | 37  | 50,68        |
|                  |     | Durante a Pandemia | 149 | 56  | 37,58        |
| Colesterol Total | 238 | Antes da Pandemia  | 79  | 31  | 39,24        |
|                  |     | Durante a Pandemia | 159 | 63  | 39,62        |
| Colesterol HDL   | 207 | Antes da Pandemia  | 78  | 9   | 11,53        |
|                  |     | Durante a Pandemia | 129 | 27  | 20,93        |
| Colesterol LDL   | 58  | Antes da Pandemia  | 21  | 9   | 42,85        |
|                  |     | Durante a Pandemia | 37  | 36  | 97,29        |

Valor de referência utilizado(mg/dL): Triglicerídeos <75, Colesterol Total <170, Colesterol HDL >45, Colesterol LDL <110. N=número de pacientes

## DISCUSSÃO

Na análise dos dados foi notável o aumento no número de requisições de exames lipídicos infantis. O Gráfico 1 mostra o número de requisições de exames com o passar dos anos, de 2016 até 2019, aumentando gradativamente, tendo uma baixa de 2020 (ano inicial da pandemia), voltando a aumentar em 2021 e 2022. A baixa em 2020, é consequência do início da pandemia onde as preocupações estavam voltadas para a Covid-19, porém nos anos seguintes as requisições voltaram a aumentar significativamente. Isto pode demonstrar um aumento na preocupação com as alterações lipídicas infantis, relacionadas com as mudanças alimentares vivenciadas na quarentena pois segundo Beserra *et al.* (2020), os hábitos alimentares que se formam na infância tendem a persistir na idade adulta, elevando o risco de dislipidemias. Os números crescentes de exames de 2016 a 2019, estão relacionados ao período de abertura do laboratório e o incremento de exames, ao longo dos anos.

Foi observado, nesta pesquisa, que houve uma diminuição nos valores de triglicerídeos durante a pandemia. Acredita-se que há uma porcentagem de casos que houve uma melhora na alimentação, porém deve-se considerar que os valores de triglicerídeos oscilam e são facilmente modificados através das alterações na alimentação, podendo ser alterados dependendo da alimentação do dia anterior ao exame. O excesso de carboidratos, como massas, e açúcares, juntamente com falta de atividade física, aumenta os níveis de triglicerídeos (SMITH *et al.*, 2007). Deve-se considerar o perfil populacional atendido, pelo fato de o laboratório conter amplo atendimento, unindo nesta pesquisa tanto exames de urgência e emergência quanto exames de rotina.

Além disso, foi encontrado um aumento nos valores de colesterol durante a pandemia. Essas alterações no colesterol LDL infantil, geram preocupação, pois segundo Souza *et al.*, (2019), o surgimento destas alterações na infância podem se potencializar na vida adulta de acordo com a combinação de outros fatores, como o estilo de vida, hábitos alimentares e histórico familiar, o que contribui para o desenvolvimento de doença arterial coronariana (DAC), aterosclerose e hipertensão arterial sistêmica (HAS), sendo também secundárias à obesidade.

Na Tabela 3, os exames foram analisados individualmente, conforme o seu valor de referência, deste modo foi observado que, durante a pandemia, aumentou o número de exames lipídicos, havendo, também, um aumento no número de alterações. Isto pode ser resultado de uma preocupação maior com as crianças que, conseqüentemente, sofreram forte impacto e mudanças de rotinas com a pandemia. Tendo em vista que as crianças estavam em casa, sua alimentação sofreu drásticas mudanças, devido a muitas crianças dependerem da escola para ter uma alimentação saudável, a suspensão das aulas interrompeu o acesso dessas crianças a uma alimentação de qualidade (BARBOSA *et al.*, 2022). Assim como uma diminuição nas suas atividades físicas, pois, estavam isoladas em casas/apartamentos muitas vezes sem espaço para brincarem, deste modo, afetando, também, sua saúde mental (DA SILVA *et al.*, 2021). Este quadro pode aumentar os transtornos compulsivos e a busca por satisfação e saciedade mediante alimentos açucarados ou industrializados (RODRIGUEZ-LEYVA E PIERCE, 2021).

Vale ressaltar que durante a pandemia, o consumo alimentar em frente às telas tornou-se uma alternativa viável para os pais acomodarem os filhos, o que contrapõe às recomendações, pois o ato de alimentar-se com calma e atenção, em ambientes adequados e acompanhados sempre que possível, influência não só as escolhas alimentares, mas

também a quantidade de alimentos ingeridos pelos indivíduos. Os alimentos mais consumidos nessas situações segundo Sacramento *et al.* (2022) são ultraprocessados, ricos em açúcares, gorduras e com alto teor de densidade calórica. A exposição às telas não afeta apenas aspectos relacionados ao horário da refeição, como mas também expõe crianças à publicidade infantil, que geralmente estimula o consumo de alimentos com baixo teor de nutrientes e alta densidade calórica. Esse padrão de consumo alimentar, se constante, pode levar ao desenvolvimento de sobrepeso e obesidade em fases iniciais da vida. Mostrando uma necessidade dos familiares monitorarem o uso de telas, principalmente durante as refeições, e o conteúdo das atividades envolvendo os dispositivos eletrônicos.

Apesar de se observar uma diminuição nos valores de triglicerídeos, as alterações no colesterol LDL infantil foram alarmantes, pois o mesmo se acumula nas paredes dos vasos sanguíneos, como placas de gordura. Esse acúmulo aumenta as chances de desenvolver enfermidades. Ao se acumular nos vasos sanguíneos começa a gerar arteriosclerose. E a doença arterial coronariana (DAC) ocorre quando o acúmulo de placa ocorre nas artérias do coração. Se o fluxo sanguíneo estiver completamente bloqueado, pode causar doenças cardiovasculares, infarto e acidente vascular cerebral. Os possíveis facilitadores desta alteração infantil são a dieta à base de gorduras saturadas, o sobrepeso, a falta de atividade física e o histórico familiar. Portanto, mudar o estilo de vida é importante para reduzir seus níveis de colesterol LDL no sangue (PITREZ FILHO, 2000).

## CONCLUSÃO

Neste trabalho foi encontrado uma diminuição nos valores de triglicerídeos, durante a pandemia, porém, um percentual maior de crianças com colesterol LDL elevados. Estes resultados podem estar relacionados com a mudança alimentar estabelecida pelos períodos de maior isolamento e distanciamento social. Sendo necessário, neste caso, que novas pesquisas sejam desenvolvidas perante ao assunto abordado.

## NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO/APROVAÇÃO COEP

6.037.05

## REFERÊNCIAS

BARBOSA, A.L.A.; ANJOS, A.B.L.; AZONI, C.A.S. Impactos da aprendizagem em alunos do ensino fundamental durante o distanciamento físico e social devido ao COVID-19. Em: CoDAS. Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia, 2022.

BESERRA, J.B.; SOARES, N.I.S.; MARREIROS, C.S.; DE CARVALHO C.M.R.G.; MARTINS, M.C.C.; FREITAS, B.J. *et al.*. Crianças e adolescentes que consomem alimentos ultraprocessados possuem pior perfil lipídico? Uma revisão sistemática. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, p. 4979-4989, 2020.

BEZERRA, A.C.V.; DA SILVA, C.E.M.; SOARES, F.R.G.; DA SILVA, J.A.M.. Fatores associados ao comportamento das pessoas em isolamento social durante a pandemia de COVID-19. *Ciência & saúde coletiva*, v. 25, p. 2411-2421, 2020.

DA SILVA, W.C.; DA SILVA, C.O.; MELO, K.C.; SOARES, A.N.; HERNANDES, L.F.; ARAÚJO, A.M. *et al.*. Explorando os impactos na saúde mental de crianças durante a pandemia de covid-19. *International Journal of Development Research*, v. 11, n. 4, p. 46248-46253, 2021.

DEL CASTILLO, R. Paricio; VELASCO, MF Pando. Salud mental infanto-juvenil y pandemia de Covid-19 en España: cuestiones y retos. *Revista de psiquiatria infanto-juvenil*, v. 37, n. 2, p. 30-44, 2020.

LEE, J. Mental health effects of school closures during COVID-19. *The Lancet Child & Adolescent Health*, v. 4, n. 6, p. 421, 2020.

MANTOVANI, L.M.; PUGLIESE, C.. Suplementação de fitoesterol no tratamento da dislipidemia em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 39, 2020.

MURALIDAR, S.; AMBI, S.V.; SEKARAN, S.; KRISHNAN, U.M.. O surgimento do COVID-19 como uma pandemia global: Entendendo a epidemiologia, resposta imune e potenciais alvos terapêuticos do SARS-CoV-2. *Biochimie*, v. 179, p. 85-100, 2020.

PITREZ FILHO, Manoel Luiz Soares. Análise da prevalência de fatores de risco cardiovascular em adolescentes do município de Veranópolis, RS. 2000. Dissertação de Mestrado. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

RODRIGUEZ-LEYVA, Delfin; PIERCE, Grant N. O Impacto da Nutrição na Pandemia de COVID-19 e o Impacto da Pandemia de COVID-19 na Nutrição. *Nutrientes*, v. 13, n. 6, p. 1752, 2021.

RODRÍGUEZ-NUÑEZ, Iván. Prescribiendo ejercicio físico en períodos de cuarentena por COVID-19: ¿Es útil la autorregulación perceptual en niños?. *Revista chilena de pediatría*, v. 91, n. 2, p. 304-305, 2020.

SACRAMENTO, J.T.; MENEZES, C.S.A.; BRANDÃO, M.D.A.; BROILO, M.C.; VINHOLES, D.B.; RAIMONDO, F.V.. Association between time of exposure to screens and food consumption of children aged 2 to 9 years during the COVID-19 pandemic. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 41, 2022.

SMITH, C.; MARKS, A. D.; LIEBERMAN, M. Bioquímica Médica Básica de Marks. Porto Alegre: Artmed, p 579-580, 2007.

SOUZA, N.A.; VIEIRA, S.A.; FONSÊCA, P.C.A; ANDREOLI, C.S.; PRIORE, S.E.; FRANCESCHINI, S.C.C. Dislipidemia familiar e fatores associados a alterações no perfil lipídico em crianças. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 24, p. 323-332, 2019.



# Análise da correlação de casos de câncer de tireoide e do uso de agrotóxicos no Brasil

Cleiton Cordeiro Prola<sup>1</sup>, Gustavo Perotti Ticiani<sup>1</sup>, Geórgia Muccillo Dexheimer<sup>2</sup>, Marco Seferin<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Graduação em Medicina, Universidade do Vale do Taquari - Univates. Lajeado - RS, Brasil.

<sup>2</sup> Doutorado em Biotecnologia, Universidade do Vale do Taquari - Univates. Lajeado - RS, Brasil. Professora na Universidade do Vale do Taquari - Univates. Lajeado - RS, Brasil.

<sup>3</sup> Graduação em Medicina pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Residência médica em Cirurgia geral e Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Doutorado em Ciências pela Universidade de São Paulo.

\*Autor correspondente: Marco Seferin - Graduação em Medicina pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Residência médica em Cirurgia geral e Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Doutorado em Ciências pela Universidade de São Paulo. mrseferin@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

O câncer, doença que afeta milhares de pessoas no mundo todo, é capaz de causar danos irreversíveis e altamente prejudiciais em nosso organismo. Essas alterações decorrem do aumento descontrolado da taxa proliferativa celular de um tecido específico, podendo ocasionar um desequilíbrio que afeta a nossa saúde de maneira significativa. De acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde), nos próximos 20 anos, será possível observar um aumento na incidência de neoplasias em nosso planeta. No Brasil, estima-se um acréscimo de 78% no número de casos quando comparado com o ano de 2018 (ABC do câncer, 2020; OMS, 2020; KUMAR., et al. 2016).

O câncer de tireoide, principal distúrbio maligno do sistema endócrino, está entre os tipos cancerígenos que estão apresentando significativo aumento nos últimos anos. Proporcionalmente, não é um tipo cancerígeno de destaque, porém chama a atenção que seus números estão crescendo progressivamente no mundo. Em nosso país acontece o mesmo cenário, o que nos indaga a entender o motivo do aumento no número de casos, visto que, temos o envolvimento de fatores ambientais, como exposição à radiação ionizante direta e indireta na tireoide, idade avançada, histórico familiar, fatores genéticos, uso/ consumo de agrotóxicos, entre outros fatores (BRAY *et al.*, 2018; FERLAY *et al.*, 2018; INCA, 2020; MACK., 1998; TUTTLE *et al.*, 2017; GANLY; NIXON *et al.*, 2015; SCHNEIDER; SARNE, 2005; PAL; VOGL *et al.*, 2001; NAGATAKI; NYSTRON, 2002; BOICE, 1997; ANTONELLI *et al.*, 2007; ROSSING *et al.*, 2000).

Atualmente existem diferentes estudos que correlacionam o surgimento de cânceres de tireoide e o uso/consumo de agrotóxicos, no entanto com resultados ainda controversos. A dificuldade em estabelecer essa relação advém da multifatorialidade pela qual progride a doença e pela dificuldade em mensurar os graus de exposição aos respectivos fatores causais, como o uso de agrotóxicos. No entanto, é preciso analisar com cautela essa correlação, devido ao fato de os agrotóxicos possuírem uma característica própria de provocar alterações nas concentrações dos hormônios tireoidianos, resultando em anormalidades funcionais que progridem para o desenvolvimento do câncer de tireoide (SHARP *et al.*, 1986; FONG *et al.*, 1990; FONG *et al.*, 1991; FORMOLI *et al.*, 1991; BLAIR *et al.*, 1992; DAVIS *et al.*, 1992; FORMOLI, 1993; BLAIR, 1993; BROUWER *et al.*, 1994; JARDIM, 2007; PICCOLI, 2015; GHISELLI).

Buscando focar em um fator específico que se acredita ser um desencadeante carcinogênico, este trabalho abordará o uso/consumo de agrotóxicos e a sua toxicidade para a glândula tireoide. A delimitação do tema surge em virtude do nosso país ser um *player* mundial na produção e consumo de alimentos agrícolas desde 1950, fazendo com que o modelo produtivo inicial seja dependente do uso indiscriminado de agrotóxicos para manter sua produtividade (ILO/WHO, 2005; CARNEIRO *et al.*, 2015; BIANCHINI; MEDAETS, 2017). A partir desse cenário o presente estudo tem por objetivo avaliar a relação entre a carcinogenicidade tireoidiana baseada no uso de agrotóxicos, fruto tanto no manuseio como no consumo de alimentos provenientes do meio agrícola.

## MÉTODOS

### Coleta de dados

Trata-se de um estudo de abordagem quantitativa onde foram analisados dados acerca dos tipos e quantidade de uso de agrotóxicos no Brasil nos anos de 2013 a 2019. Além disso, também foram pesquisados dados de incidência de câncer de tireoide no mesmo período para comparar os dados. A coleta de dados foi realizada por meio de busca ativa dos números de casos de cânceres no site do DATASUS, através da base de dados disponíveis aos usuários. Para termos acesso aos dados a respeito dos agrotóxicos foi acessado o site do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e Recursos Naturais Renováveis (IBAMA).

DATASUS > [http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL\\_ONCO/PAINEL\\_ONCOLOGIABR.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def)

IBAMA > <http://ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos#sobreosrelatorios>

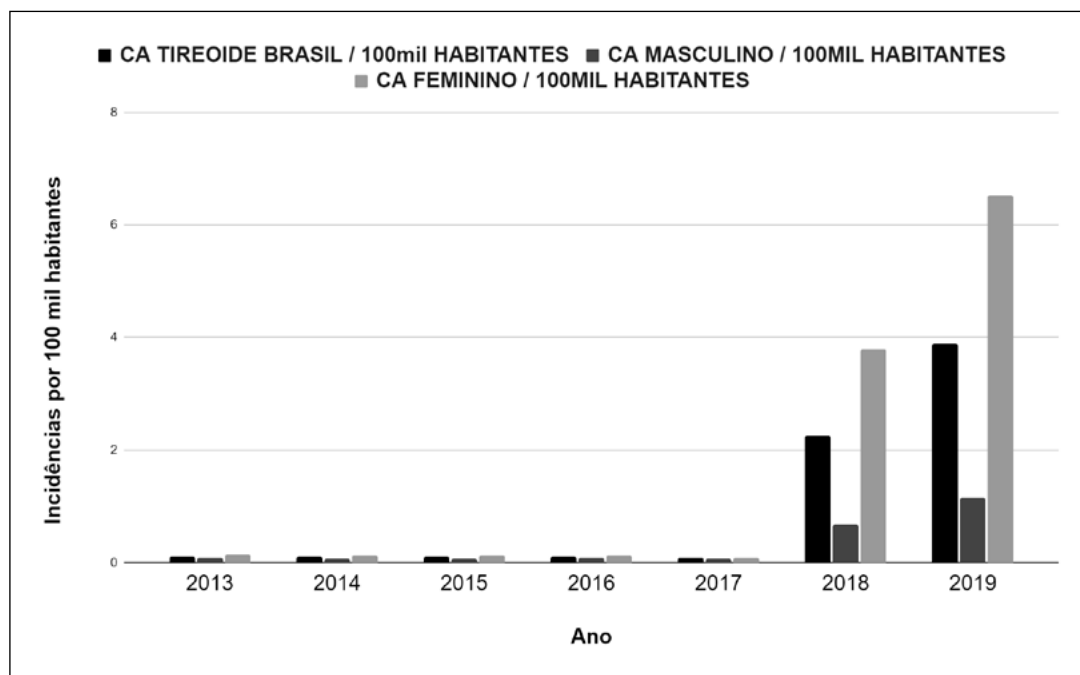
### Análise de dados

Os dados foram tabulados e analisados com estatística descritiva empregando-se o software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences, IBM*) versão 20.0. Foram aplicados testes estatísticos de acordo com a distribuição não paramétrica encontrada. A fim de evidenciar um comportamento entre o número de casos de câncer de tireoide e o uso de agrotóxicos, foi realizado o teste de correlação de Spearman. Foram considerados significativos valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

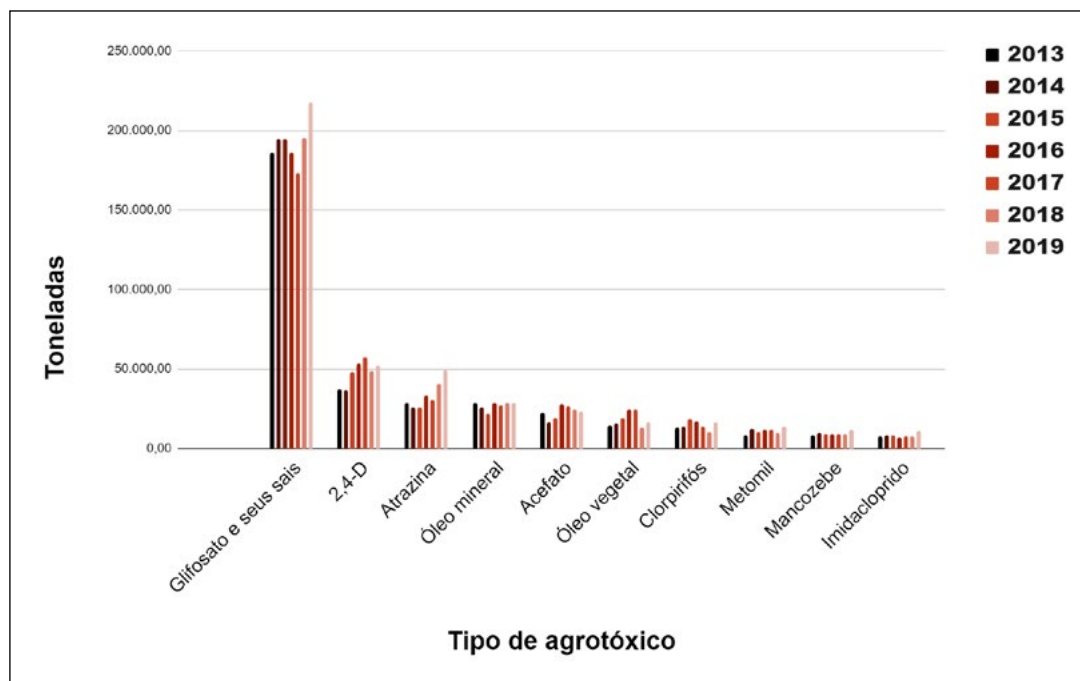
No presente estudo foram obtidos dados dos casos de câncer de tireoide nos anos de 2013 a 2019 no Brasil e alguns Estados e, para o mesmo período, as quantidades de agrotóxicos consumidas e seus diferentes tipos. O número de casos de câncer de tireoide demonstrou uma elevação importante nos últimos anos (Gráfico 1).

Gráfico 1: Incidência de neoplasia maligna de tireoide na população brasileira masculina e feminina entre os anos de 2013 e 2019.



Foi observado um consumo de 14 diferentes tipos de agrotóxicos em âmbito nacional, sendo que os mais consumidos são, em ordem decrescente: Glifosato e seus sais, 2,4-D, Atrazina, Óleo mineral, Acefato, Clorpirifós, Metomil, Mancozebe e Imidacloprido (Gráfico 2). Os Estados que apresentaram maior consumo foram, em ordem decrescente, Mato Grosso, Paraná, São Paulo e Rio Grande do Sul .

Gráfico 2: Agrotóxicos mais consumidos no Brasil entre os anos de 2013 e 2019.



Na comparação do uso de agrotóxicos e a incidência de câncer de tireoide, foram comparados dados isolados dos agrotóxicos como como Glifosato, 2,4-D, enxofre, atrazina, acefato, mancozebe, diurom, clofpirifos, imidacloro, metomil, dicloreto, clorotalonil, malationa e oxicloreto. O único que apresentou uma correlação entre o número em toneladas consumidas em âmbito nacional com a incidência de casos de câncer de tireoide foi o Glifosato (Tabela 1), sendo que tivemos um  $p=0,052$ , ao ser comparado com a incidência total de câncer de tireoide e de  $0,007$  quando contrastado com os números de câncer de tireoide no sexo feminino.

Tabela 1. Correlação entre o número em toneladas de agrotóxicos consumidas e a incidência de câncer de Tireoide no Brasil.

|                      | Glifosato           |
|----------------------|---------------------|
| Ca de tireoide total | 0,750 ( $p=0,052$ ) |
| Feminino             | 0,893 ( $p=0,007$ ) |
| Masculino            | 0,523 ( $p=0,229$ ) |

Correlação de Spearman,  $n = 7$ . Valor apresentados como Coeficiente de correlação.

Na comparação entre os Estados com maior venda (MT, SP, PR, RS) apenas SP e RS apresentaram correlação entre o uso de agrotóxicos com o número de casos de câncer de tireoide (Tabela 2). Em São Paulo, quando relacionada a incidência de câncer de tireoide total com o consumo de atrazina, temos um  $p = 0,007$ , associando a incidência de câncer de tireoide na população masculina com o uso de atrazina. Avaliando a incidência de câncer de tireoide total com a consumo de mancozebe, temos um  $p = 0,039$ , e a incidência de câncer de tireoide na população masculina com o uso de mancozebe, temos um  $p=0,000$ . No estado do Rio Grande do Sul foi encontrado uma correlação significativa quando comparamos o agrotóxico mancozebe com a incidência de câncer de tireoide na população masculina, apresentando um  $p<0,000$  (Tabela 2).

Tabela 2. correlação entre o uso de agrotóxicos com o número de casos de câncer de tireoide em SP e RS.

| São Paulo            | Atrazina             | Mancozebe           |
|----------------------|----------------------|---------------------|
| Ca de tireoide total | -0,893 ( $p=0,007$ ) | 0,778 ( $p=0,039$ ) |
| Feminino             | -0,679 ( $p=0,094$ ) | 0,630( $p=0,129$ )  |
| Masculino            | -0,893 ( $p=0,007$ ) | 0,964( $p=0,000$ )  |
| Rio Grande do Sul    | Atrazina             | Mancozebe           |
| Ca de tireoide total | 0,396( $p=0,379$ )   | 0,695( $p=0,090$ )  |
| Feminino             | 0,324( $p=0,478$ )   | 0,505( $p=0,248$ )  |
| Masculino            | 0,222( $p=0,632$ )   | 0,964( $p=0,000$ )  |

Correlação de Spearman,  $n = 7$ .

De maneira mais específica, em nosso país, a atrazina e mancozebe apresentaram uma elevação no seu consumo nos anos em que os dados foram coletados (gráfico 2). Nos entes federativos que tiveram alterações significativas nas estatísticas do estudo, que é o caso dos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul, foi encontrado um aumento na incidência dos casos de câncer de tireoide em ambos estados (Gráfico 7 e 8), oscilações quanto ao uso do

agrotóxico atrazina (Gráfico 3 e 5) e aumento no uso do agrotóxico mancozebe (Gráfico 4 e 6) em ambos.

No caso do agrotóxico atrazina, tem-se uma oscilação em seu consumo em ambos os estados, na qual São Paulo apresentou um incremento na ordem de 206% quando compara-se os anos de 2014 e 2016 (Gráfico 5). No Rio Grande do Sul foi identificada uma oscilação no consumo nos anos pesquisados, sendo 2013 e 2016 os anos com maior utilização desse agrotóxico. (Gráfico 3). O mancozebe seguiu uma tendência de aumento no seu consumo no Estado de São Paulo, evidenciando um aumento próximo aos 406% entre o ano de 2013 e 2019 (Gráfico 6). No caso do Rio Grande do Sul, o consumo desse agrotóxico está em uma curva crescente em todos os anos pesquisados, revelando um aumento de 980% entre os anos de 2013 até 2019 (Gráfico 4). Analisando os números de casos de câncer de tireoide, no estado de SP há um aumento de 3.767% no total de casos, sendo que nos homens foi de 1.104% e nas mulheres foi de 5.937% (Gráfico 7). Examinando o Estado do Rio Grande do Sul encontramos essa mesma tendência, na qual o incremento no número de casos foi de 4.728% no total, de 3.100% em homens e de 5.380% em mulheres (Gráfico 8). Isso demonstra um  $P < 0,05$ , ao ser comparado, no mesmo período, os números de câncer de tireoide (Tabela 2).

Gráfico 3: Venda do agrotóxico Atrazina no Rio Grande do Sul, entre os anos 2013-2019.

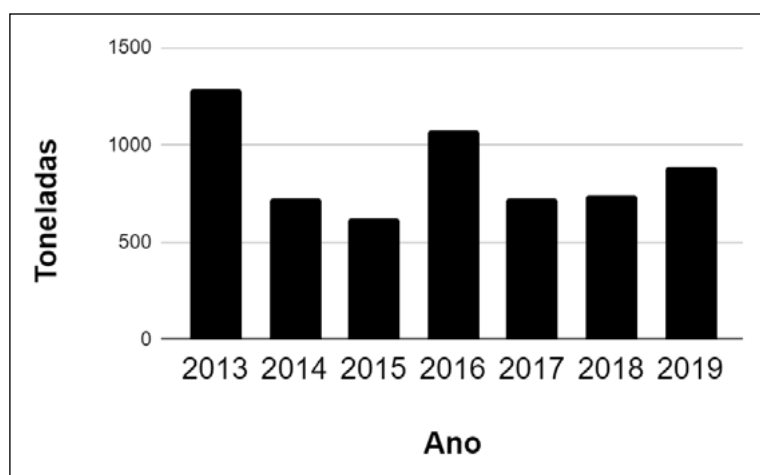


Gráfico 4: Venda do agrotóxico Mancozebe no estado do estado do Rio Grande do Sul, entre os anos de de 2013-2019.

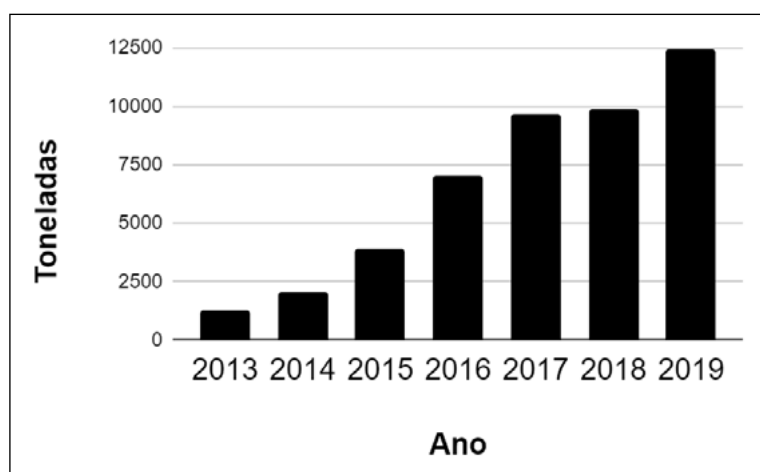


Gráfico 5: Venda do agrotóxico Atrazina no estado de São Paulo, entre os anos 2013-2019.

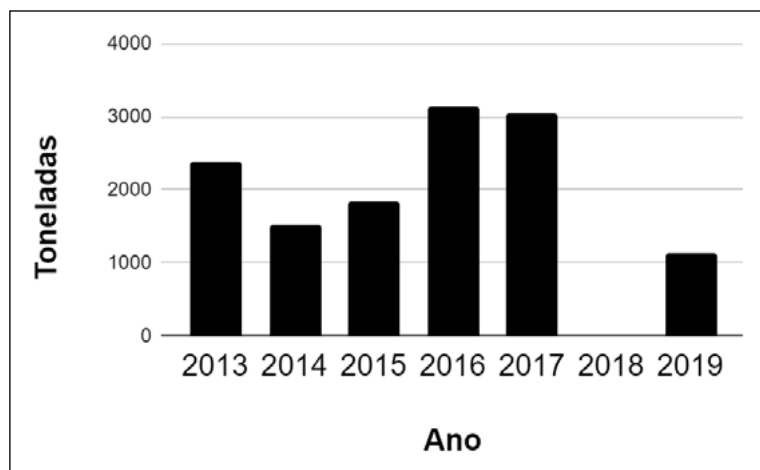


Gráfico 6: Venda do agrotóxico Mancozeb no estado de São Paulo, entre os anos de 2013-2019.

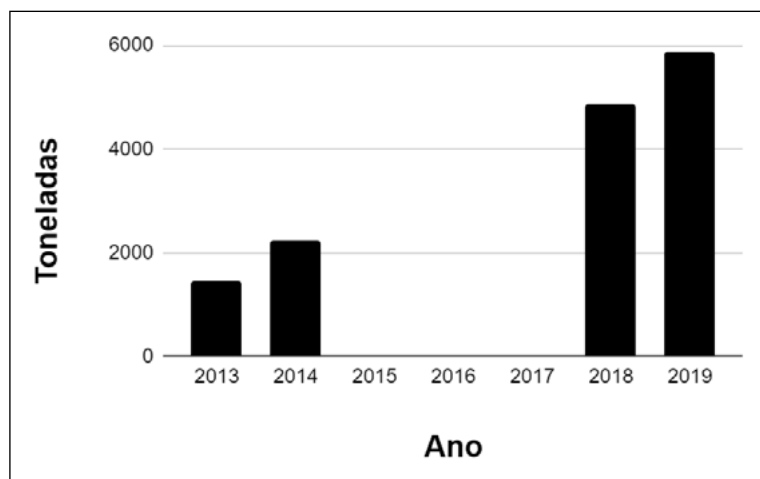


Gráfico 7: Incidência, por 100 mil habitantes de câncer de tireoide no estado de São Paulo.

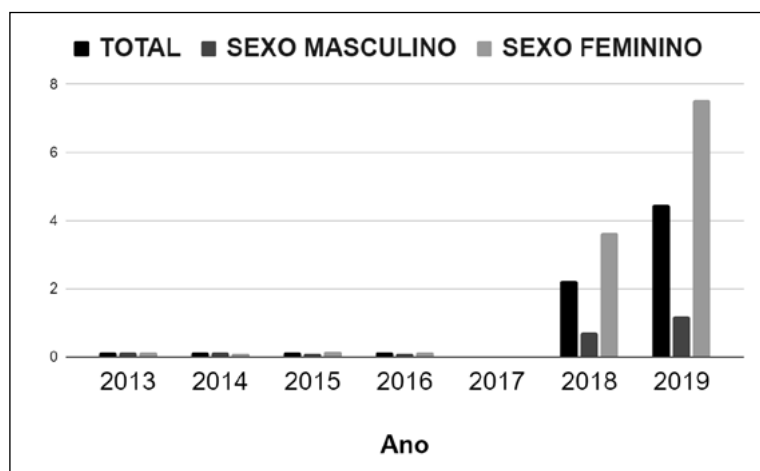
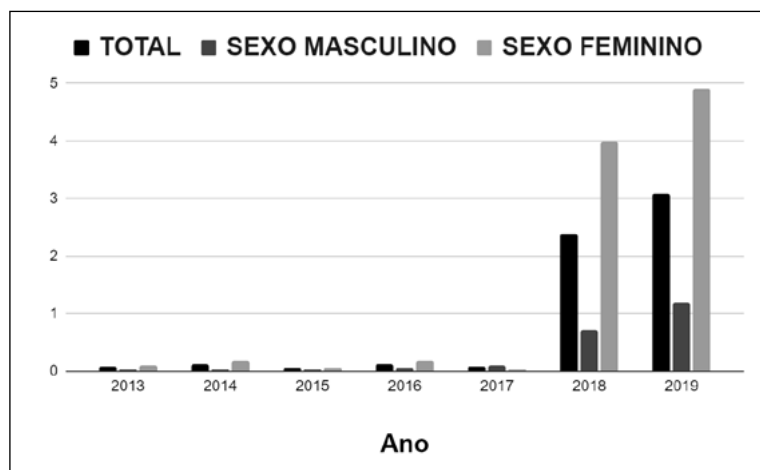


Gráfico 8: Incidência, por 100 mil habitantes, de câncer de tireoide no estado do Rio Grande do Sul.



## DISCUSSÃO

Os dados obtidos nos anos de 2013 até 2019 revelam uma tendência de alta no número de casos de câncer de tireoide (Gráfico 1). Esse fato corrobora com outros estudos que demonstraram que nas últimas três décadas teve-se um aumento da incidência do câncer de tireoide, o dobro em adultos, além de triplicar em países desenvolvidos. Em aspectos globais, em 2018 foram relatados 567 mil novos, sendo que a prevalência do sexo feminino em relação ao sexo masculino revela uma diferença onde 11,5 para cada 100 mil habitantes são mulheres afetadas e somente 3,5 para cada 100 mil habitantes são homens. No Brasil estima-se que em 2020 ocorram 13.780 novos casos, sendo que a grande maioria (86,8%) está concentrada no sexo feminino. Pressupõe-se que esse aumento seja consequência do maior diagnóstico de câncer papilar (SBEM, 2010; AHNHS 2014; DAVIES, 2014; DAVIES et al., 2015; SINGH *et al.*, 2016; GERMANO *et al.*, 2018; BRAY *et al.*, 2018; FERLAY et al., 2018; INCA, 2020; SEER, 2020).

Ao avaliar os estados que tiveram relevância estatística (SP e RS), encontra-se no estado de São Paulo, quando compara-se o período de 2013-2017, uma média de 42 casos/ano e no ano de 2018, foram notificados 925 casos, representando um aumento percentual aproximado de 2.2%. Ao comparar os anos de 2013 até 2017 somente com o ano de 2019, no qual foram registrados 1846 casos, encontra-se uma diferença percentual ainda maior, chegando a 4.395%. Avaliando os anos de 2018 e 2019, nos quais obteve-se uma melhor coleta de dados, tem-se um incremento percentual aproximado de 199% entre esses dois anos. Já no estado do Rio Grande do Sul, encontra-se no período de 2013-2017 uma média de 8,8 casos/ano. No ano seguinte (2018) foram registrados 256 casos, revelando um aumento de 2.909% no número de casos. Ao contrastar com o ano de 2019, no qual tivemos 331 casos, o aumento foi na ordem de 3.761%. Ainda assim, ao relacionar os dois últimos anos, esse aumento foi de 129% nos casos de câncer de tireoide, ficando evidente que o câncer de tireoide está aumentando entre a população desses estados.

Além disso, assim como as estatísticas mundiais mostram, obteve-se os maiores aumentos na população do sexo feminino, sendo que no estado de São Paulo a diferença foi de aproximadamente 519% a mais em relação ao sexo masculino. Ao considerar o estado de Rio Grande do Sul, essa diferença fica próxima aos 460%, confirmando a maior prevalência

dessa neoplasia no sexo feminino. Uma possível explicação para esse aumento decorre do fato que, no período reprodutivo, mulheres realizam mais exames de imagem da tireoide que os homens, além das inúmeras alterações hormonais as quais estão expostas. A frequência maior de nódulos ocorre em mulheres jovens, contudo, atualmente os casos malignos estão aumentando, sem discriminar sexo, faixa etária ou etnia (AVALIA, 2002; FRATES *et al.*, 2005; DATTA *et al.*, 2006; HOANG *et al.*, 2007; HORVATH *et al.*, 2009; NAJI *et al.*, 2010; KWAK *et al.*, 2011; GRACIANO, 2014; RAHAL-JUNIOR *et al.*, 2016).

Quando se mensuram os dados por 100 mil habitantes observa-se uma provável subnotificação nos casos de câncer de tireoide durante os anos apresentados neste estudo. Essa variação representa uma dificuldade para analisar, efetivamente, a quantidade de casos reais de câncer de tireoide presentes naqueles anos (2013-2019). O valor médio dos casos em nosso país, entre os anos de 2013 e 2017, foi de 193,2 casos/ano. Contudo, o ano de 2018 apresentou 4.313 casos e o ano de 2019 elevou o total de casos de câncer de tireoide para 7.426 casos naquele ano. Esse aumento súbito nos casos indica que provavelmente o sistema de notificação de dados relativos ao câncer de tireoide do DATASUS é subnotificado e isso dificulta a obtenção do número real de casos dessa patologia em nosso país. Conforme Silva *et al.* (2019), as informações indexadas no DATASUS, muitas vezes acabam não considerando a real importância dos dados, gerando uma dificuldade na obtenção das informações de maneira segura e prática, devendo ser mais bem administrada, visto que é de extrema utilidade para a construção de ações e programas de saúde direcionados para nossa sociedade. Portanto, questiona-se o motivo pelo qual esses dados não foram incluídos no DATASUS nos anos anteriores, seja por ineficiência das Secretarias de Saúde Estaduais e Municipais na falta de alimentação de dados no sistema, seja pela não relevância do respectivo câncer em questão para tais órgãos.

Em um segundo momento observou-se a dificuldade em correlacionar o uso crescente de agrotóxicos em âmbito nacional (Gráfico 2), com possíveis eventos nocivos para a saúde da glândula tireoide, que na evolução natural da doença poderá provocar alterações celulares que resultarão em câncer de tireoide. Estudos epidemiológicos têm apontado uma relação entre o manuseio indiscriminado e/ou incorreto desses defensivos agrícolas e a ocorrência de diferentes tipos de cânceres. A potencialidade carcinogênica dos agrotóxicos é complexa em virtude de sua composição química ser diversificada e pelas diferentes formas de aplicação e exposição. Esses fatos tornam os estudos, em alguns momentos, incompatíveis com a realidade, devido a baixa de informações a respeito da quantificação da área geográfica onde foi utilizado o defensivo agrícola, o tempo de exposição e a frequência de uso (FONG *et al.*, 1990; FONG *et al.*, 1991; FORMOLI *et al.*, 1991; FORMOLI, 1993; SHARP *et al.*, 1986; BLAIR *et al.*, 1992; DAVIS *et al.*, 1992; BLAIR, 1993; BROUWER *et al.*, 1994). Em vista disso, a dificuldade em mensurar o efetivo uso/manuseio e consumo pela população de forma direta ou indiretamente é um fator de restrição no presente estudo. A literatura científica ainda busca correlacionar, de uma maneira mais clara, a interação dos agentes químicos presentes nos agrotóxicos e a forma pela qual as nossas células tireoidianas são afetadas histopatologicamente.

Entre os agrotóxicos danosos para a glândula tireoide há o amitrol, atrazina, cialotrina, cobalto, fipronil, ioxynil, malathion, manabe, mancozebe, pentacloronitrobenzeno, prodiamina, pirimetanil, tiazopir, ziram e zineb. Paralelo a isso o glifosato, que, de acordo com a análise feita entre os agrotóxicos e o câncer de tireoide, apresentou uma correlação com o câncer de tireoide tanto na incidência total na população quanto no sexo feminino. Estudos já identificaram que o glifosato é classificado como um possível carcinógeno



humano, produzindo danos renais em estudos com animais, alterações na bexiga e nos hepatócitos, dentre outros possíveis malefícios ainda não mensurados (KATHRYN *et al.*, 2015; PICCOLI, 2015; GHISELLI; JARDIM, 2007; ALVES; DELLA ROSA, 2003; DE LIMA *et al.*, 2010; MNIF *et al.*, 2011; LERRO *et al.*, 2015; FREEMAN *et al.*, 2011). Contudo, o foco recai sobre a Atrazina, e Mancozebe, que tiveram relevância estatística nos estados de SP e RS. Ambos os defensivos agrícolas são utilizados nas culturas de cana-de-açúcar e milho (atrazina) (ADAPAR, 2021). E arroz, banana, feijão, soja, tomate, maçã e uva (mancozebe) (NORTOX, 2021).

Ao abordar a quantidade de atrazina e mancozebe, quantificados em toneladas/ano, no período selecionado (2013-2019), obtêm-se os seguintes dados: o estado do Rio Grande do Sul consumiu 6.065 toneladas de atrazina e 42.279 toneladas de mancozebe. Já o estado de São Paulo consumiu 13.091 toneladas de atrazina e 14.423 toneladas de mancozebe. Conforme a análise estatística dos dados sobre agrotóxicos e câncer de tireóide, no caso da atrazina, encontra-se uma correlação entre o consumo e a incidência de câncer de tireoide total e na população masculina, no estado de São Paulo, com  $p < 0,05$ . No caso do mancozebe, ocorre a mesma situação, no entanto apenas quando correlacionado com a população masculina no estado do Rio Grande do Sul. Essa situação permite uma avaliação acerca do papel masculino na aplicação dos defensivos agrícolas, corroborando a ideia de que, uma possível prevalência dos homens na agricultura e a manipulação sem cuidado e sem EPIs podem resultar na associação entre ambos os agrotóxicos e o câncer de tireoide, todavia faltam estudos epidemiológicos que demonstre essa prevalência do sexo masculino manipulando agrotóxicos.

## CONCLUSÃO

Conforme os dados, algumas características peculiares merecem destaque. Primeiro, percebe-se que ocorreu uma elevação acentuada nos números totais dos casos de câncer de tireoide, tanto em valores absolutos, quanto na segmentação por sexo nos anos de 2018 e 2019 quando comparado com os anos anteriores. A primeira hipótese levantada aponta que essa variação pode ocorrer pela não inserção de dados nos sistemas de controle de saúde nacional, gerando um número de casos aquém da realidade dos estados e municípios brasileiros. A segunda hipótese direciona para a não efetivação da notificação obrigatória dos casos de câncer de tireoide pelas prefeituras e governos estaduais, deixando de catalogar os casos em um sistema único e com isso grande parte dos dados acabam não sendo registrados e contabilizados. Além disso, a terceira hipótese leva a questionar se nos anos de 2018 e 2019 ocorreu um aumento no rastreamento do câncer de tireoide por parte dos estados, seja por exames mais efetivos, seja por uma demanda reprimida, elevando, acentuadamente, a incidência dessa neoplasia. Essa última hipótese vinculada ao rastreamento indica que nos anos anteriores houve um número bem maior de casos que poderiam ser descobertos e acompanhados, contudo, não será possível confirmar essa situação. Todavia, se ela estiver correta, é um grande avanço para atores envolvidos, como pacientes e médicos, pois a geração desses dados serve como reforço epidemiológico que poderá direcionar futuras ações de saúde e prevenção vinculadas a evitar o desfecho final, que é o câncer de tireoide.

O consumo de agrotóxicos, principalmente da atrazina e mancozebe pelos estados de SP e RS e o respectivo aumento nos casos de câncer de tireoide, tendo uma forte associação com a população do sexo masculino, é passível de uma análise mais profunda. Deve-se

buscar uma forma de mensurar a real interação entre os usuários e aplicadores desses agrotóxicos e das pessoas que consumiram produtos que contenham ou tenham sido alvo desses elementos químicos, além de coletar dados a respeito do sexo mais prevalente que realiza a aplicação dos agrotóxicos. Outro ponto a ser observado é a respeito do uso do agrotóxico glifosato e seus sais, que, embora não se encontre na literatura muitos estudos mostrando essa correlação, diversos outros cânceres apresentaram fortes associações, o que leva a uma futura pesquisa sobre a possível interação efetiva desse agrotóxico com a glândula tireoide e sua capacidade de alterar e provocar alterações histológicas e mutagênicas.

Conforme os estudos realizados sobre o câncer avançam e a presença da multifatorialidade e da predisposição genética ganham força, nos deparamos com as seguintes dificuldades: conseguir mensurar o grau de exposição; o tempo de exposição; variáveis existentes no desenvolvimento de um câncer de tireoide; rastreamento químico resultante do uso desses agrotóxicos; e a efetiva influência na alteração celular que irá desencadear a mutação genética e consequente progressão oncológica, em um grupo amplo de pessoas.

Recomenda-se que seja feito um aprofundamento nas hipóteses levantadas neste trabalho, com a formação de um grupo de pesquisa e de controle diretamente relacionado com a utilização, manuseio e consumo de produtos que utilizam esses defensivos. Além disso, se faz necessário um acompanhamento a longo prazo desses indivíduos visando avaliar *in loco*, delimitando por sexo, ocupação laboral com foco no trabalho agrícola e ecossistema econômico que permeia essa profissão, idade, localização geográfica e culturas que utilizam esses defensivos. Além disso, a mensuração laboratorial dos níveis hormonais e funcionais tireoidianos, além de exames de imagens e outras tecnologias que ajudem a deixar claro e comprovar a real influência dos agrotóxicos no desenvolvimento do câncer de tireoide.

## REFERÊNCIAS

ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 6 ed. rev. atual. Rio de Janeiro, INCA, 2020.

ADAPAR - Agência de Defesa Agropecuária do Paraná. Disponível em: [https://www.adapar.pr.gov.br/sites/adapar/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-10/atrazinasd500sc.pdf](https://www.adapar.pr.gov.br/sites/adapar/arquivos_restritos/files/documento/2020-10/atrazinasd500sc.pdf). Acesso em: 24/06/2021.

ANTONELLI, A.; FERRI, C.; FALLAHI, P., et al. Câncer de tireoide em pacientes com hepatite crônica por HCV: um estudo caso-controle. *Thyroid*, n. 17, p. 447, 2007.

BIANCHINI, V.; MEDAETS, J.P.P. Da Revolução Verde à Agroecologia: Plano Brasil Agroecológico. Disponível em: [http://www.mda.gov.br/portalmda/sites/default/files/user\\_arquivos\\_195/Brasil%20Agroecol%C3%B3gico%2027-11-13%20%Artigo%20Bianchini%20e%20Jean%20Pierre.pdf](http://www.mda.gov.br/portalmda/sites/default/files/user_arquivos_195/Brasil%20Agroecol%C3%B3gico%2027-11-13%20%Artigo%20Bianchini%20e%20Jean%20Pierre.pdf). Acesso em: 1 de junho de 2020

BLAIR, A.; DOSEMEDI, M.; HEINEMAN, E.F. Cancer and other causes of death among male and female farmers from twenty-three states. *Am J Ind Med*, v. 23, n. 5, p. 729-742, 1993.

BLAIR, A.; ZAHM, S.; PEARCE, N.E.; HEINEMAN, E.E.; FRAUMENI, J.F. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*, v. 18, n. 4, p. 209-215, 1992.

BOICE, J.D.J.R.; LUBIN, J.H. Radiação ocupacional e ambiental e câncer. *Cancer Causes Control*, n. 8, p. 309, 1997.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BROUWER, D.H., BROUWER, E.J., VAN HEMMEN, J.J. Estimation of long-term exposure to pesticides. *Am. J. Ind. Med.*, v. 25, p. 573-588, 1994.

CARNEIRO, F.F.; AUGUSTO, L.G. da S.; RIGOTTO, R.M.; FRIEDRICH, K.. BÚRIGO, A.C. (Org.). Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, p. 624, 2015.

DAVIS, D.; BLAIR, A.; HOEL, D. Agricultural exposures and cancer trends in developed countries. *Environ Health Perspect*, n. 100, p. 39-44, 1992.

FERLAY, J. *et al.* (ed.). *Cancer today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018. (IARC CancerBase, n. 15). Available at: <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/Cancer-Today-Powered-By-GLOBOCAN-2018--2018>. Acesso em 15 novembro de 2020

FONG, R.; MEINDERS, D. Oxydemeton-methyl (metasystox-r): Metabolic fate dermal transport and human exposure data. HS-1536. Sacramento, California: Department of Food and Agriculture, 1990.

FONG, R. BROMOXYNIL: metabolic fate, dermal transport and human exposure data (appendix B). HS-1467. Sacramento, California: Department of Food and Agriculture, 1991.

FORMOLI, A.; ROSS, H. Estimation of exposure of persons in California to pesticide products that contain paraquat. HS-1560. Sacramento, California: Department of Food and Agriculture, 1991.

FORMOLI, A.. Estimation of exposure of persons in California to the pesticide products that contain diquat dibromide. HS-1662. Sacramento, California: Environmental Protection Agency, 1993.

GANLY, I.; NIXON, I.J.; WANG, L.Y., et al. Sobrevivência do câncer diferenciado de tireoide: o que a idade tem a ver com isso? *Thyroid*, n. 25, p. 1106, 2015.

GHISELLI, G.; JARDIM, W.F. Interferentes endócrinos no ambiente. Ver *Quím. Nova*, 2007. Vol. 30. Disponível em <https://www.scielo.br/pdf/qn/v30n3/31.pdf> Acesso em 24 de novembro de 2020.

GUYTON, K. Z., et al. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate, International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group, IARC, Lyon, France, 2015.

ILO. World Day for Safety and Health at Work 2005: A Background Paper. Geneva: ILO - International Labour Organization. Disponível em: [https://www.ilo.org/legacy/english/protection/safework/worldday/products05/report05\\_en.pdf](https://www.ilo.org/legacy/english/protection/safework/worldday/products05/report05_en.pdf) Acesso em 14 de outubro de 2020.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. Dados e informações sobre o câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/> Acessado em 11 de outubro de 2020.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças. 9ª ed. São Paulo. Elsevier, 2016.

MACK, W.J.; PRESTON-MARTIN, S. Epidemiology of thyroid cancer. Em: *Thyroid Cancer*, Fagin JA (Ed), Kluwer Academic Publishers, Boston, p.1, 1998.

NAGATAKI, S.; NYSTRÖM, E. Epidemiologia e prevenção primária do câncer de tireóide. *Thyroid*, v. 12, p. 889, 2002.

NORTOX Defensivos Agrícolas. Disponível em: <https://c/wp-content/uploads/2019/06/Mancozeb-Nortox-Bula-Ver-00-24.06.2019.pdf> Acesso em: 24/06/2021.

OMS - Organização Mundial da Saúde. Dados globais sobre a saúde humana. Disponível em: <https://www.who.int/eportuguese/countries/bra/pt/> Acessado em 11 de dezembro de 2020.

PAL, T.; VOGL, F.D.; CHAPPUIS, P.O., et al. Aumento do risco de câncer não medular da tireoide em parentes de primeiro grau de casos prevalentes de câncer não medular da tireoide: um estudo baseado em hospital. *J Clin Endocrinol Metab*, n. 86, p. 5307, 2001.

PICCOLI, C. Exposição a agrotóxicos, função tireoidiana e alterações hematológicas: estudo em agricultores e familiares moradores da área rural do município de Farroupilha – RS, 2015.

ROSSING, M.A.; VOIGT, L.F.; WICKLUND, K.G.; DALING, J.R. Fatores reprodutivos e risco de câncer papilar de tireoide em mulheres. *Am J Epidemiol*, n. 151, p. 765, 2000.

SCHNEIDER, A.B.; SARNE, D.H. Riscos de longo prazo para câncer de tireoide e outras neoplasias após exposição à radiação. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, n. 1, p. 82, 2005.

SHARP, D.S.; ESKENAZI, B.; HARRISON, R.; CALLAS, P.; SMITH, A.H. Delayed health hazards of pesticide exposure. *Ann. Rev. Public Health*, v. 7, p. 441-471, 1986.

SILVA, P.M.S., et al. *A Organização e Relevância dos dados abertos em Saúde para a Vigilância Epidemiológica. P2P e Inovação*, Rio de Janeiro-RJ, 2019.

TUTTLE, R.M. M.D.; HAUGEN, B.R. M.D; PERRIER, N. O Sistema de Estadiamento AJCC /TNM Atualizado para Câncer Diferenciado e Anaplásico de Tireóide (8ª edição): O que mudou e por quê? *Thyroid*, 2017.

## Aspectos do envelhecimento a nível celular

Renato Luís Pessôa<sup>1</sup>, Pedro Fagundes Zanolla<sup>1</sup>, Manoela Pasini<sup>2</sup>, Ágatha Kniphoff da Cruz<sup>1</sup>,  
Guilherme Liberato da Silva<sup>3</sup>, Fernanda Majolo<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Curso de Medicina, Ciências Médicas, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS.

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia - PPGBiotech, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil;

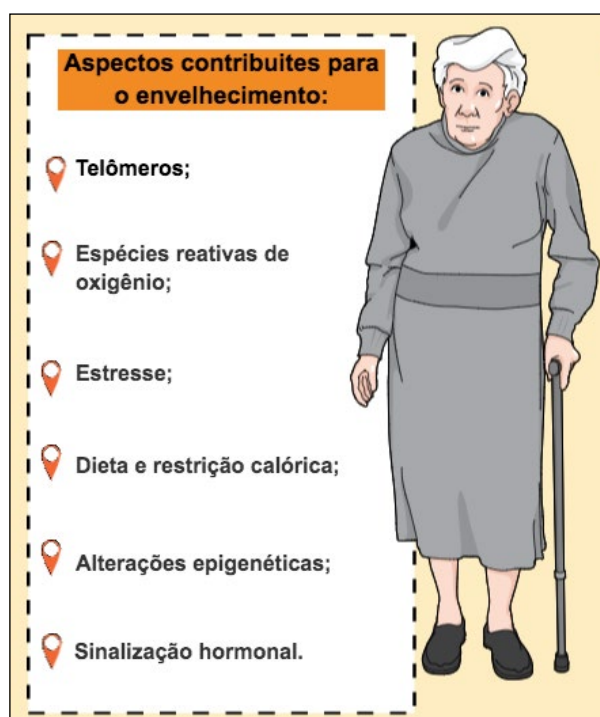
<sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - PPGCM, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil.

\*Autor correspondente: Fernanda Majolo - Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - PPGCM, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado/RS. E-mail: fmajolo@univates.br

### INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo do desenvolvimento normal e é considerado um processo multifatorial, envolvendo alterações neurobiológicas estruturais, funcionais e químicas, bem como, fatores ambientais e socioculturais - como qualidade e estilo de vida, dieta, sedentarismo e exercício (DOS SANTOS *et al.* 2009). O encurtamentos dos telômeros, produção de espécies reativas de oxigênio, estresse, restrição calórica, alterações epigenéticas e sinalização do hormônio de crescimento são alguns dos principais aspectos associados ao processo de envelhecimento. O conjunto destes aspectos determinam o fenótipo de envelhecimento (Figura 1). O objetivo do presente artigo é realizar uma revisão integrativa da literatura a respeito dos aspectos anteriormente citados associados ao envelhecimento.

Figura 1. Aspectos considerados contribuintes para o processo de envelhecimento e que juntos determinam o fenótipo de envelhecimento.



## MÉTODOS

Para isso, nesta revisão de literatura, as buscas foram realizadas no Google Scholar, PubMed e SCIELO, em inglês, português, espanhol. Foram selecionadas publicações que contemplavam a temática: encurtamentos dos telômeros, produção de espécies reativas de oxigênio, estresse, restrição calórica, alterações epigenéticas e sinalização do hormônio de crescimento. Por se tratar de uma revisão integrativa, não houve restrição aos critérios de seleção, como por exemplo, ano de publicação.

## DESENVOLVIMENTO

### Encurtamento dos telômeros

Considerada uma das teorias mais aceitas para o envelhecimento, o encurtamento dos telômeros, estabelece a existência de um tempo de vida finito nas células eucariontes normais. Os telômeros estão intimamente envolvidos aos processos biológicos, influenciando a regulação da expressão gênica, e apresentando um comportamento semelhante a de um relógio, controlando a capacidade replicativa de células humanas e a entrada destas células no estágio de senescência celular (FERRER *et al.* 2017; VINAGRE *et al.* 2014; LIBERTINI *et al.* 2016). Logo, os telômeros possuem a responsabilidade de manter a integridade cromossômica, em situação oposta a isso, telômeros que apresentam seus terminais cromossômicos desnudos estão frequentemente envolvidos com eventos recombinatórios não esperados, ou simples degradação (PARSON, 2003; STRACHAN & READ, 1999).

Com o avançar da idade e influenciados pela exposição a fatores que causam erosão, o acúmulo de telômeros curtos, levam ao processo de envelhecimento e ao surgimento de doenças. Por exemplo, estudos mostram que o menor comprimento dos telômeros dos leucócitos pode estar associado com doença cardiovascular, demência, diversos tipos de câncer, entre outros (CAWTHON, 2003; HOUBEN, 2008; NIAJOU *et al.* 2009; SAHIN & DEPINHO, 2010).

Doença genética rara, a “Síndrome dos telômeros” é degenerativa e caracterizada por mutações em genes de manutenção dos telômeros, acarretando na disfunção desses, sendo assim, relacionadas ao envelhecimento prematuro (BLACKBURN *et al.* 2006; ZATTI, 2015). Logo, o comprimento telomérico está associado à maturação e ao envelhecimento celular, pois estes morrem ao atingirem os limites de encurtamento, e os telômeros das células senescentes não são mais capazes de se recuperarem da mesma forma que as células jovens (CÁRCANO, 2016; FERRER *et al.* 2017).

Por outro lado, há estudos que associam o comprimento maior dos telômeros à longevidade e aos anos de vida saudável (O`DONOVAN *et al.* 2011; HOXHA *et al.* 2009; ZANNOLLI *et al.* 2008; ZATTI, 2015). Seu tamanho pode variar de acordo com a faixa etária, apresentando um comprimento telomérico parecido (COSTA DE MELO *et al.* 2015; FERRER *et al.* 2017).

Para compensar o encurtamento dos telômeros, a enzima telomerase é fundamental para repor os pares de bases perdidos na replicação do DNA (SAVALE *et al.* 2009). Esta enzima apresenta atividade diminuída, ou até mesmo ausente, na maioria das células adultas, atuando de forma significativa principalmente nas células germinativas e nas

células tronco. Isso se deve, possivelmente, ao fato de que o encurtamento dos telômeros possa ser um mecanismo protetor contra o aparecimento dos tumores, ao limitar o potencial replicativo das células. Outra razão é o fato dos telômeros serem “relógios biológicos”, que limitam o tempo de vida do indivíduo (BLACKBURN *et al.* 2006). Porém, segundo alguns estudos, mudanças positivas no estilo de vida (MA *et al.* 2011), melhora do sofrimento psíquico e da saúde alimentar (HOHENSINNER *et al.* 2011) e prática de meditação, podem contribuir no aumento significativo da atividade da enzima telomerase (BAKAYSA *et al.* 2007; ZATTI, 2015).

### **Espécies reativas de oxigênio**

Além das principais funções das mitocôndrias, como realizar a respiração celular e manter a vida dos seres aeróbicos, a produção de energia mitocondrial resulta na produção de espécies reativas de oxigênio. Diferentes pesquisas apontam que o envelhecimento celular é uma consequência da redução da integridade das funções realizadas pelas mitocôndrias, levando ao aumento da produção de radicais livres e espécies reativas (DA SILVA *et al.* 2011). Os danos causados pelos radicais livres afetam os ácidos nucleicos, os lipídeos e as proteínas, e conseqüentemente ocasionam a perda de função destes (ESTEIREIRO, 2013; FREITAS & MAGALÃES, 2011; HEKIMI *et al.* 2011; HUNG, 2011). Sugere-se que as mutações do genoma mitocondrial causam alterações no metabolismo da mitocôndria, reduzindo sua produção de energia e levando as células ao envelhecimento e doenças crônicas não-transmissíveis, como doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, síndrome metabólica, artrite reumatoide e doenças neurodegenerativas (DA SILVA & FERRARI, 2011; BOENGLER *et al.*, 2009; JUDGE & LEEUWENBURGH, 2007; VINA *et al.* 2006; LI *et al.* 2013).

Além disso, as próprias mitocôndrias podem ter sua função debilitada pelo aumento da concentração de espécies reativas de oxigênio. Estes danos a estrutura mitocondrial não só acarretam na sua perda de função como também inibem processos naturais como a mitofagia que é responsável pela degradação de mitocôndrias defeituosas, assim tornando essas mitocôndrias produtoras de espécies reativas por tempo indeterminado até que ocorra um reconhecimento pelo sistema imune inato (YEGOROV *et al.* 2020). Todavia esse reconhecimento e conseqüente destruição das mitocôndrias defeituosas pelo sistema imunológico não representa o fim do problema, o processo em si gera um quadro inflamatório que por sua vez também contribui para o estresse oxidativo, além disso, acredita-se que devido a sua constituição análoga à estrutura bacteriana a interação das mitocôndrias pelo sistema imunológica naturalmente estimula uma resposta exacerbada de inflamação (LEE *et al.* 2012).

Por outro lado, a longevidade pode estar relacionada às mitocôndrias que apresentam manutenção da estrutura e funções adequadas (DA SILVA & FERRARI, 2011; FERRARI, 2004). O organismo tem a capacidade de controlar a toxicidade provocada pelas espécies reativas de oxigênio, atuando através do mecanismo que converte em espécies menos prejudiciais (HEKIMI *et al.* 2011; HUNG *et al.* 2011; DE SOUZA FILHO *et al.* 2013; FREITAS & MAGALHÃES *et al.* 2011), porém caso o nível de produção das espécies reativas de oxigênio for muito elevado, os mecanismos de defesa podem não reverter a situação (ESTEIREIRO *et al.* 2013).



## Dieta e restrição calórica

Caracterizada por uma intervenção nutricional com o objetivo de estender o tempo de vida, a restrição calórica reduz a ingestão de calorias de 20-40% abaixo das necessidades, sem desnutrição (BENETTI *et al.* 2016; KOUBOVA & GUARENTE, 2003). Em 1935, McCay e colaboradores, realizaram o primeiro estudo a partir de ratos, observando que a restrição calórica quando aplicada após a puberdade, aumenta a expectativa de vida, prevenindo ou atenuando a severidade de doenças crônicas. A partir deste estudo, diferentes pesquisas comprovando que a restrição calórica retarda o envelhecimento foram realizados em leveduras, moscas, vermes, peixes e camundongos (BENETTI *et al.* 2016; MCCAY *et al.* 1989; KOTAS *et al.* 2013; MOHAMMADI *et al.* 2014; QUIÑONES *et al.* 2014; SCHLEIT *et al.* 2011).

Ainda hoje a restrição calórica continua como a única intervenção nutricional a mostrar resultados promissores na mudança de curso do envelhecimento e melhora na expectativa de vida, mesmo assim cautela ainda se faz necessária. Devido a sua fácil implementação graças a organização menos rígida dos padrões alimentares e dieta menos restritiva a restrição calórica ganhou rápida popularidade principalmente na mídia. Todavia, é importante notar que como qualquer intervenção ela exige atenção e, em condições ideais, o acompanhamento de uma equipe profissional. Por exemplo, em indivíduos de idade avançada, que não se enquadram em sobrepeso ou obesidade e em que a prática de exercícios físicos não é uma opção viável a sarcopenia se torna um risco a ser considerado tornando ainda mais importante o acompanhamento profissional capaz de avaliar riscos e implementar estratégias para mitigar estes (FLANAGAN *et al.* 2020).

Apesar do primeiro estudo ter sido realizado há bastante tempo, o mecanismo de ação permanece pouco esclarecido, podendo envolver efeitos metabólicos, neuroendócrinos, e mudanças apoptóticas. Sugere-se que a hipótese da redução de gordura corporal e sinalização da insulina, bem como a hipótese da redução da produção de espécie reativa de oxigênio e atenuação dos danos oxidativos estejam envolvidos nos mecanismos de atuação (GENARO *et al.* 2009; YU 2006; BENETTI *et al.* 2016; KOUBOVA & GUARENTE, 2013). A redução de 20% a 30% de calorias na dieta parece diminuir o risco de desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, porém é necessário identificar os mecanismos celulares e moleculares responsáveis pelos efeitos terapêuticos da restrição calórica (GENARO *et al.* 2009).

## Alterações epigenéticas

Durante a vida ocorrem diferentes alterações epigenéticas que afetam tanto as células, como os tecidos, incluindo alterações nos padrões de metilação do DNA, modificação pós-traducional das histonas e remodelamento da cromatina (LÓPEZ-OTÍN *et al.* 2013; TALENS *et al.* 2012). Alguns aspectos epigenéticos já estão bem fundamentados e associados a idade: aumento da acetilação de histona H4K16, trimetilação de H4K20, H3K27 ou da H3K4, bem como redução da metilação de H3K9 (FRAGA & ESTELLER, 2007; HAN & BRUNET, 2012). Para verificar a segurança destes padrões epigenéticos, nosso organismo conta com múltiplos sistemas enzimáticos, as DNA metiltransferases, histonas acetilases, desacetilases, metilases e desmetilases, bem como complexos protéicos envolvidos na remodelação da cromatina (LÓPEZ-OTÍN *et al.* 2013).

Alterações na heterocromatina foram a base de um dos primeiros modelos pensados para se compreender o processo do envelhecimento. Mais especificamente acredita-se que a

perda de heterocromatina que acompanha o processo do envelhecimento esteja ligada com alterações na expressão genética, hipótese embasada dados experimentais que demonstram que processos como o silenciamento genético devido a perda de cromatina estão presentes em todos os eucariotos (PAL & TYLER, 2016). Observa-se os efeitos práticos da perda da heterocromatina nos experimentos com leveduras conduzidos por Takehiko Kobayashi em 2011 onde danos no locus relativo ao DNA ribossomal produziram instabilidade e alterações comparáveis ao envelhecimento em leveduras em brotação (KOBAYASHI, 2011).

A perda de histonas tem sido adotado como o mais novo paradigma para a compreensão do envelhecimento, sendo observada como um fator chave do envelhecimento em experimentos recentes. Se tem de exemplo, novamente, os experimentos com leveduras que demonstraram que o envelhecimento era acompanhado por uma perda de cerca de 50% das histonas. Reforça-se a associação entre a perda de histonas e o envelhecimento ao se observar os efeitos positivos de evitar ou compensar essa perda na expectativa de vida de leveduras, especialmente do tipo H3 e H4 que podem ter seus valores mantidos ou aumentados pela deleção de genes associados a repressão da transcrição de codificantes de histonas ou pela deleção dos genes codificantes da proteína Tom1 que é responsável pela degradação do excesso de histonas (FESER *et al.*, 2010).

Ambos os modelos citados culminam em uma cromatina mais instável ou “relaxada” dando a base para uma compreensão mais global do processo de alterações epigenéticas relacionadas ao envelhecimento. Sabe-se que o relaxamento da cromatina está não só associado com anormalidades na transcrição, mas com a própria instabilidade, e por consequência vulnerabilidade, do genoma. Assim, associam-se os modelos citados com a crença ainda sólida de que o acúmulo de mutações é um fator diretamente relacionado com envelhecimento em diversos organismos. Crença essa que é reforçada pelos achados em estudos que compararam a expressão de genes de reparo do DNA em diversas espécies, onde as espécies com maior expectativa de vida apresentavam uma maior expressão destes genes (MACRAE *et al.*, 2015).

## Estresse

A hipótese do estresse oxidativo ser um fator de alta contribuição para o curso e evolução do envelhecimento já é bem embasada por um bom histórico de evidências, também há um corpo de evidências sólido que relaciona o estresse psicológico crônico com o envelhecimento, além de diversas doenças; sendo assim cabe a investigação dos mecanismos que conectam estes dois fatores tão relevantes no curso do envelhecimento humano. Hoje acredita-se que uma das conexões mais fortes se encontre na estimulação da liberação de citocinas inflamatórias em estados de intenso estresse psicológico, estes estados inflamatórios são conhecidos por gerar espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (RONS) com alto potencial de estresse oxidante (YEGOROV *et al.*, 2020).

Os mecanismos que explicam o efeito do estresse oxidativo no envelhecimento ainda permanecem pouco definidos e são o principal alvo de pesquisas, mas acreditasse que o dano causado pelo acúmulo de RONS a macromoléculas como DNA, proteínas e lípidos é responsável por uma forma de Senescência Celular (LIGUORI *et al.*, 2018).

Este estado torna estagnada a proliferação da célula e a coloca num fenótipo secretor específico onde ocorre a alta secreção de interleucinas, quimiocinas, fatores de crescimento além de enzimas de degradação (LIGUORI *et al.*, 2018).

Através do nematoide *C. elegans*, os cientistas mostraram pela primeira vez que o tempo de vida aumenta drasticamente devido a mutações de um único gene. Também conhecida por influenciar o envelhecimento em mamíferos, os genes da via do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (*IGF-1*), componentes de uma rede de sinalização hormonal, foram os primeiros genes do envelhecimento a serem descobertos em *C. elegans*. Tom Johson e seu grupo de pesquisa, vem avançando no estudo relacionado aos mecanismos do envelhecimento, como por exemplo, a descoberta de centenas de mutações em genes que prolongam a vida útil do verme, muitas das quais também melhoram a resistência ao estresse (PATIL *et al.*, 2007).

Richard Miller (Ann Arbor, MI, EUA) liderou um estudo com camundongos anões Ames que são caracterizados por apresentar uma atividade menor da via do hormônio de crescimento. A menor quantidade deste hormônio, resulta em menor expressão de *IGF1*, conseqüentemente ocorre a atenuação da sinalização de *IGF1*. Esta via é a mesma que, em *C. elegans*, regula a expectativa de vida. E indo ao encontro desses resultados, camundongos anões vivem mais se comparados a camundongos do tipo selvagem e, assim como os resultados obtidos no verme, as células de camundongos anões são altamente resistentes a múltiplos fatores de estresse: luz ultravioleta, cádmio, metil metanosulfonato, choque térmico e alta senescência prematura induzida por oxigênio (PATIL *et al.*, 2007).

## CONCLUSÃO

Através do rápido desenvolvimento de tecnologias de sequenciamento de última geração, a pesquisa do envelhecimento vem progredindo, possibilitando, por exemplo, a avaliação das mudanças genéticas e epigenéticas acumuladas especificamente por células individuais em um organismo envelhecido (DE MAGALHAES *et al.* 2012; GUNDRY & VIIG, 2012). Estas técnicas permitem comparar o genoma entre espécies de animais de vida curta e longa, e analisar as alterações epigenéticas associadas à idade (Heyn et a. 2012; KIM *et al.* 2011; SEBASTIANI *et al.* 2012; LOPEZ-OTÍN *et al.* 2013). O avanço nas pesquisas, por meio de metodologias e abordagens mais sofisticadas viabilizará a compreensão detalhada dos mecanismos subjacentes ao envelhecimento, e facilitará futuras intervenções que buscam melhorar a saúde humana e a longevidade (LÓPEZ-OTÍN *et al.* 2013).

## REFERÊNCIAS

BAKAYSA, S.; MUCCI L. A.; SLAGBOOM, P. E.; *et al.* Telomere length predicts survival independent of genetic influences. *Aging Cell*, v. 6, n. 6, p. 769-74, 2007.

BENETTI, F.; WEGNER, E.; VOLKWEIS, D. S. H.; SODER, T. F. Restrição calórica x longevidade: bases científicas para uma vida longa e saudável. *Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde*, v. 5, n. 1, p. 113–125, 2016.

BLACKBURN, E. H.; GREIDER, C. W.; SZOSTAK, J. W. Telomeres and telomerase: The path from maize, *Tetrahymena* and yeast to human cancer and aging. *Nature Medicine*, v. 12, n. 10, p. 1133-8, 2006.

BOENGLER, K.; SCHULZ, R.; HEUSCH, G. Loss of cardioprotection with ageing. *Cardiovascular research*, v. 83, n. 2, p. 247–61, 2009.

CÁRCANO, F. M. Estudo de alterações moleculares e genéticas nos tumores de células germinativas do testículo e suas associações clínico-patológicas. Tese apresentada Programa de Pós- Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos. Barretos, SP 2016.

CAWTHON, R. M. *et al.* Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet (London, England)*, v. 361, n. 9355, p. 393–5, 1, 2003.

COSTA DE MELO, V. *et al.* Produção científica sobre envelhecimento e câncer: uma REVISÃO integrativa. Congresso Internacional de Envelhecimento Humano, v. 2, n. 1, 2015.

DA SILVA, W. J. M.; FERRARI, C. K. B. Mitochondrial Metabolism, Free Radicals and Aging. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 14, n. 3, Rio de Janeiro, 2011.

DE MAGALHAES, J. P.; WUTTKE, D.; WOOD, S. H.; PLANK, M.; VORA, C. Genome-Environment Interactions That Modulate Aging: Powerful Targets for Drug Discovery. *Pharmacological Reviews*, v. 64, n. 1, p. 88–101, 2012.

DE SOUZA FILHO, O. C.; SAGRILLO, M. R.; GARCIA, L. F.; MACHADO, A. K.; CADONÁ, F.; *et al.* The in vitro genotoxic effect of Tucuma (*Astrocaryum aculeatum*), an Amazonian fruit rich in carotenoids. *Journal of medicinal food*, v. 16, n. 11, p. 1013–1021, 2013.

ESTEIREIRO, A. S. M. Bases celulares e moleculares do envelhecimento. Trabalho de mestrado integrado em medicina. Faculdade de medicina da universidade de Coimbra. 2013.

FERRARI, C. K. B. Functional foods, herbs and nutraceuticals: towards biochemical mechanisms of healthy aging. *Biogerontology*, v. 5, n. 5, p. 275–89, 2004.

FERRER, D. M. P.; ELTON Brito SOUSA, E. B.; Mourão, L. C.; Neiva, A. R L. F. Contribution of the telomere and the telomerase on the onset of neoplasms and on the aging process. *Revista interdisciplinar Ciências e Saúde*, v. 4, n. 2, p. 89–99, 2017.

FESER, J.; TRUONG, D.; DAS, C.; CARSON, J. J.; KIEFT, J.; HARKNESS, T.; TYLER, J. K. Elevated histone expression promotes life span extension. *Mol Cell*, v. 39, n. 5, p. 724-735, Sep. 2010. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.08.015.

FRAGA, M. F.; ESTELLER, M. Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends in genetics : TIG*, v. 23, n. 8, p. 413–8, 2007.

FREITAS, A. A.; DE MAGALHÃES, J. P. A review and appraisal of the DNA damage theory of ageing. *Mutation research*, v. 728, n. 1–2, p. 12–22, 2011.

FLANAGAN, E. W.; MOST, J.; MEY, J. T.; REDMAN, L. M. Calorie Restriction and Aging in Humans. *Annual Review of Nutrition*, v. 40, n. 1, 2020. DOI: 10.1146/annurev-nutr-122319-034601.

GENARO, P. De S.; SARKIS, K. S.; MARTINI, L. A. Effect of caloric restriction on longevity. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 53, n. 5, p. 667-672, 2009.

GUNDRY, M.; VIJG, J. Direct mutation analysis by high-throughput sequencing: from germline to low-abundant, somatic variants. *Mutation research*, v. 729, n. 1–2, p. 1–15, 2012.

HAN, S.; BRUNET, A. Histone methylation makes its mark on longevity. *Trends in cell biology*, v. 22, n. 1, p. 42–9, 2012.

HEKIMI, S.; LAPOINTE, J.; WEN, Y. Taking a “good” look at free radicals in the aging process. *Trends in Cell Biology*, v. 21, n. 10, p. 569–576, 2011.

HEYN, H. *Et al.* Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 109, n. 26, p. 10522-7, 2012.

HOHENSINNER, P. J.; GORONZY, J. J.; WEYAND, C. M. Telomere dysfunction, autoimmunity and aging. *Aging and disease*, v. 2, n. 6, p. 524-37, 2011.

HOUBEN, J. M. J. *et al.* Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? *Free radical biology & medicine*, v. 44, n. 3, p. 235–46, 2008.

HOXHA, M.; DIONI, L.; BONZINI, M.; PESATORI, A. C.; FUSTINONI, S.; CAVALLO, D.; *et al.* Association between leukocyte telomere shortening and exposure to traffic pollution: a cross-sectional study on traffic officers and indoor office workers. *Environmental health : a global access science source*, v. 8, n. 41, p. 21, 2009.

HUNG, A. Damage-Based Theories of Aging and Future Treatment Schemes. *International Journal of Scientific & Engineering Research*, v. 2, n. 1, 2011.

JUDGE, S.; LEEUWENBURGH, C. Cardiac mitochondrial bioenergetics, oxidative stress, and aging. *American journal of physiology. Cell physiology*, v. 292, n. 6, p. C1983-92, 2007.

KIM, E. B.; FANG, X.; FUSHAN, A. A.; HUANG, Z.; LOBANOV, A. V.; *et al.* Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat. *Nature*, v. 479, n. 7372, p. 223-7, 2011. doi: 10.1038/nature10533.

KOBAYASHI, T. Regulation of ribosomal RNA gene copy number and its role in modulating genome integrity and evolutionary adaptability in yeast. *Cell Mol Life Sci*, v. 68, n. 8, p. 1395-1403, Apr. 2011. DOI: 10.1007/s00018-010-0613-2. Epub 2011 Jan 5.

KOTAS, M. E.; GORECKI, M. C.; GILLUM, M. P. Sirtuin-1 is a nutrient-dependent modulator of inflammation. *Adipocyte*, v. 2, n. 2, p. 113-8, 2013. doi: 10.4161/adip.23437.

KOUBOVA, J.; GUARENTE, L. How does calorie restriction work? *Genes and Development*, v. 17, n. 3, p. 313-21, 2003.

LEE, J.; GIORDANO, S.; ZHANG, J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling. *Biochem J*, v. 441, n. 2, p. 523-540, Jan. 2012. DOI: 10.1042/BJ20111451.

LI, J.; WULIJI, O.; WEI, Li.; Zhi-Gang, J.; Hossein, A. G. Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 14, n. 12, p. 24438-24475, 2013.

LIBERTINI, G.; FERRARA, N. Possible interventions to modify aging. *Biochemistry (Moscow)*, v. 81, n. 12, p. 1413-1428, 2016. doi: 10.1134/S0006297916120038.

LIGUORI, I.; RUSSO, G.; CURCIO, F.; BULLI, G.; ARAN, L.; DELLA-MORTE, D.; GARGIULO, G.; TESTA, G.; CACCIATORE, F.; BONADUCE, D.; ABETE, P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*, v. 13, p. 757-772, Apr. 2018. DOI: 10.2147/CIA.S158513.

LÓPEZ-OTÍN, C.; BLASCO, M. A.; PARTRIDGE, L.; SERRANO, M.; Kroemer, G. The hallmarks of aging. *Cell*, v. 153, n. 6, p. 1194-217, 2013. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

MA, H.; ZHOU, Z.; WEI, S.; LIU, Z.; POOLEY, K. A.; DUNNING, A. M.; *et al.* Shortened telomere length is associated with increased risk of cancer: a meta-analysis. *PloS one*, v. 6, n. 6, p. e20466, 2011.

MACRAE, S. L.; CROKEN, M. M.; CALDER, R. B.; ALIPER, A.; MILHOLLAND, B.; WHITE, R. R.; ZHAVORONKOV, A.; GLADYSHEV, V. N.; SELUANOV, A.; GORBUNOVA, V.; ZHANG, Z. D.; VIJG, J. DNA repair in species with extreme lifespan differences. *Aging (Albany NY)*, v. 7, n. 12, p. 1171-1184, Dec. 2015. DOI: 10.18632/aging.100866.

MCCAY, C. M.; CROWELL, M. F.; MAYNARD, L. A. The Effect of Retarded Growth Upon the Length of Life Span and Upon the Ultimate Body Size. *The Journal of Nutrition*, v. 5, n. 3, p. 155-71; discussion 172, 1935. 1989.

MOHAMMADI, M.; GHAZNAVI, R.; KEYHANMANESH, R.; SADEGHIPOUR, H. R.; NADERI, R.; MOHAMMADI, H. Caloric restriction prevents lead-induced oxidative stress and inflammation in rat liver. *The Scientific World Journal*, 821524, 2014. doi: 10.1155/2014/821524.

NJAJOU, O. T.; HSUEH, W. C.; BLACKBURN, E. H.; NEWMAN, A. B.; WU, S. H.; LI, R.; *et al.* Association between telomere length, specific causes of death, and years of healthy life in health, aging, and body composition, a population-based cohort study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, v. 64, n. 8, p. 860–4, 2009.

O'DONOVAN, A.; EPEL, E.; LIN, J.; WOLKOWITZ, O.; COHEN, B.; MAGUEN, S.; *et al.* Childhood trauma associated with short leukocyte telomere length in posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, v. 70, n. 5, p. 465–71, 2011.

PARSONS, H. A. Telômeros, telomerase e câncer. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, 5 (1): 54–59, 2003.

PATIL, C. K.; GARINIS, G. A.; SCHUMACHER, B. The molecular basis of aging 95th International Titisee Conference, v. 128, n. 7-8, p. 469-75, 2007.

QUÍÑONES, M.; AL-MASSADI, O.; FERNO J.; NOGUEIRAS, R. Cross-talk between SIRT1 and endocrine factors: effects on energy homeostasis. *Molecular and cellular endocrinology*, v. 397, n. 1–2, p. 42–50, 2014.

SAHIN, E.; DEPINHO, R. A. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature*, v. 464, n. 7288, p. 520–8, 2010.

SAVALE, L.; CHAOUAT, A.; BASTUJI-Garin, S.; MARCOS, E.; BOYER, L.; *et al.* Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, v. 179, n. 7, p. 566–71, 2009.

SCHLEIT, J.; WALL, V. Z.; SIMKO, M.; KAEBERLEIN, M. The MDT-15 subunit of mediator interacts with dietary restriction to modulate longevity and fluoranthene toxicity in *Caenorhabditis elegans*. *PloS one*, v. 6, n. 11, p. e28036, 2011.

SEBASTIANI, P.; RIVA, A.; MONTANO, M.; PHAM, P.; TORKAMANI, A.; *et al.* Whole genome sequences of a male and female supercentenarian, ages greater than 114 years. *Frontiers in Genetics*, v. 2, n. 90, 2012.

STRACHAN, T.; READ, A. Chromossomes in cells. In: *Human Molecular Genetics*. 2. ed. Oxford, 1999.

TALENS, R. P.; CHRISTENSEN, K.; PUTTER, H.; WILLEMSSEN, G.; CHRISTIANSEN, L.; *et al.* Epigenetic variation during the adult lifespan: Cross-sectional and longitudinal data on monozygotic twin pairs. *Aging Cell*, v. 11, n. 4, p. 694-703, 2012.

VIÑA, J.; SASTRE, J.; PALLARDÓ, F. V.; GAMBINI, J.; BORRÁS, C. Role of mitochondrial oxidative stress to explain the different longevity between genders: protective effect of estrogens. *Free radical research*, v. 40, n. 12, p. 1359–65, 2006.

VINAGRE, J.; PINTO, V.; CELESTINO, R.; REIS, M.; PÓPULO, H.; *et al.* Telomerase promoter mutations in cancer: an emerging molecular biomarker? *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, v. 465, n. 2, p. 119–33, 2014.

YEGOROV, Y. E.; POZNYAK, A. V.; NIKIFOROV, N. G.; SOBENIN, I. A.; OREKHOV, A. N. The Link between Chronic Stress and Accelerated Aging. *Biomedicines*, v. 8, n. 7, p. 198, Jul. 2020. DOI: 10.3390/biomedicines8070198.

YU, B. P. Why calorie restriction would work for human longevity. *Biogerontology*, v. 7, n. 3, p. 179–82, 2006.

ZANNOLLI, R.; MOHN, A.; BUONI, S.; PIETROBELLI, A.; MESSINA, M.; *et al.* Telomere length and obesity. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, v. 97, n. 7, p. 952–4, 2008.

ZATTI, H. Impacto da prematuridade no comprimento dos telômeros em crianças. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Programa de Pós-Graduação em medicina/pediatria e saúde da criança. Tese. Porto Alegre, 2015.



# Aspectos gerais da síndrome do túnel do carpo: Revisão de literatura

Joaber Luttiani de Oliveira Costa<sup>1</sup>, Isadora Pereira da Silveira<sup>1</sup>, Giuseppe De Luca Jr<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico do curso de Medicina, Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES. Lajeado, RS, Brasil;

<sup>2</sup>Médico Ortopedista e Traumatologista, Cirurgião da Mão e Docente do curso de Medicina, Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES, Lajeado, RS, Brasil.

\*Autor correspondente: Giuseppe De Luca Jr - Médico Ortopedista e Traumatologista, Cirurgião da Mão e Docente do curso de Medicina, Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES, Lajeado, RS, Brasil. E-mail: giuseppe.luca@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

A síndrome do túnel do carpo (STC) é uma das principais doenças de punho e dedos, trata-se de uma síndrome compressiva do nervo mediano ao passar pelo túnel do carpo. Dentre as neuropatias que atingem o membro superior, esta é a neuropatia de maior incidência (KAROLCZAK *et al.*, 2005). Esta síndrome acomete cerca de 4% a 5% da população, sendo majoritariamente indivíduos entre 40 e 59 anos (ATROSHI *et al.*, 1999). O objetivo deste estudo é revisar os aspectos gerais da Síndrome do Túnel do Carpo, com ênfase à sua anatomia, fisiopatologia, sintomatologia, diagnóstico e tratamento.

## MÉTODOS

Foi realizada uma revisão na literatura e estudo descritivo. O material analisado foi selecionado a partir da pesquisa nos bancos de dados eletrônicos Pubmed e Scielo e em livros referentes ao tema. Para o levantamento bibliográfico foram utilizadas as seguintes palavras chave: Síndrome do Túnel do Carpo; Nervo Mediano; Síndrome Compressiva nos idiomas espanhol, inglês e português.

## DESENVOLVIMENTO

### Anatomia

O canal do carpo é caracterizado por um túnel osteofibroso limitado anteriormente por uma banda fibrosa de tecido conjuntivo denominado Retináculo dos Flexores (RF), também chamado de Ligamento Carpal Transverso (LCT), que constitui o teto, e posteriormente pelos ossos do carpo e seus ligamentos (MOORE *et al.*, 2011). Ele é delimitado na borda medial pelo hêmulo do hamato, o piramidal e o pisiforme e na borda lateral pelo escafoide, o trapézio e o tendão do flexor radial do carpo (MOORE *et al.*, 2011). A base é formada pela cápsula e os ligamentos radiocárpicos palmares, que recobrem as porções inferiores do semilunar, do tubérculo do escafoide, do hêmulo do hamato, do capitato, tubérculo do trapézio e do trapezóide (MOORE *et al.*, 2011).

O conteúdo deste túnel são nervo mediano, quatro tendões do flexor superficial dos dedos (FSD), quatro tendões do flexor profundo dos dedos (FPD) e o tendão do flexor longo do polegar (FLP). O FLP é a estrutura mais radial do túnel (MOORE *et al.*, 2011). Na porção

proximal do túnel, na maioria dos casos, o nervo mediano está posicionado entre o flexor radial do carpo (FRC) e o palmar longo (PL) e lateralmente ao FSD (MOORE *et al.*, 2011).

O nervo mediano é formado, geralmente, pela união dos fascículos medial e lateral do plexo braquial (MOORE *et al.*, 2011). A parte sensitiva do nervo mediano inerva a região da face volar dos três primeiros dedos e a metade radial do quarto dedo. Já na face dorsal, ele inerva sensitivamente as falanges proximal e distal do primeiro dedo, e as falanges médias e distais do segundo e terceiro dedo, além da metade radial do quarto dedo. Na perspectiva motora, o nervo mediano inerva, de forma geral, os músculos de oponência do polegar: oponente do polegar, abductor curto do polegar, e feixe superficial do flexor curto do polegar, além do primeiro e segundo músculo lumbrical (MOORE *et al.*, 2011).

## Fisiopatologia

Do ponto de vista fisiopatológico, a STC associa eventos de trauma mecânico, aumento da pressão e lesão isquêmica do nervo mediano à medida que passa pelo túnel do carpo (WERNER *et al.*, 2002). Estudos mostram que a variação da pressão no túnel do carpo é influenciada principalmente pela posição do punho. Geralmente, a extensão do punho aumenta a pressão em aproximadamente 10 vezes e a flexão aumenta em cerca de 8 vezes (WERNER *et al.*, 2002). Logo, movimentos repetitivos de mão e punho sugerem um importante fator de risco para STC ou mesmo seu agravamento.

Outro fator importante para a lesão do nervo mediano é a desmielinização, que ocorre quando o nervo é exposto constantemente a forças mecânicas (ALFONSO *et al.*, 2010). O local onde essa desmielinização do nervo se desenvolve é na região da compressão e tende a ter irradiação para o segmento internodal, deixando os axônios íntegros, acompanhado de uma inibição da transmissão nervosa. Se essa compressão local for persistente, o fluxo sanguíneo é reconfigurado para o sistema capilar endoneural podendo ser interrompido, ocasionando alterações na barreira hemato-nervosa e desenvolvimento de edema endoneural. Essas alterações propiciam uma sucessão de eventos que se repetem indefinidamente sem que haja aparente saída, que consiste em congestão venosa, isquemia e alterações metabólicas locais. Caso esse sistema continue por um período substancial, pode haver degeneração axonal, recrutamento e ativação de macrófagos, liberação de citocinas inflamatórias e desenvolvimento de “neurite química” (ALFONSO *et al.*, 2010).

As fibras nervosas possuem camadas de tecido conjuntivo: o epineuro, o perineuro e o endoneuro, que é a camada mais íntima em contato com a neurofibra. A capacidade de flexibilidade dessas camadas é fundamental para o deslizamento do nervo, que é igualmente importante para encaixar de forma correta o movimento articular, de outro modo, os nervos, geralmente, são distendidos e lesionados. A compressão crônica do nervo costuma suceder em fibrose, que resulta em inibição do deslizamento adequado do nervo, tendo por consequência a lesão. Isso faz com que o nervo sofra aderência ao tecido que abrange a região, ocasionando deslocamento do nervo durante o movimento, à medida que o nervo tenta deslizar a partir dessa posição fixa (MACDERMID *et al.*, 2004).

Um fator extra identificado como um componente essencial na STC foi a lesão isquêmica, pois de acordo com a análise de Gelberman *et al.*, os sintomas costumam desaparecer rapidamente após o procedimento de liberação do túnel do carpo (GELBERMAN *et al.*, 1988).

Outra implicação importante relacionada ao desenvolvimento de STC secundária são as anormalidades do tecido sinovial, como a tenossinovite. A inflamação do tecido sinovial dos tendões flexores, também é observada como uma possível causa do aumento da pressão intratúnel e, conseqüentemente, geradora de STC secundária (PHALEN, 1966). A tenossinovite resulta em elevação na densidade dos fibroblastos, aumento no tamanho das fibras colágenas e maior multiplicação vascular e de colágeno, especialmente, tipo III no tecido conjuntivo sinovial (ETTEMA *et al.*, 2004). Logo após, um tecido cicatricial é formado circundando o nervo mediano, podendo resultar em constrição do nervo.

## Sintomatologia

A sintomatologia costuma variar de acordo com as variações anatômicas do nervo mediano na região do túnel do carpo. No entanto, de acordo com Szabo, a existência de acroparestesia noturna é o sintoma mais sensível (96%) na fase inicial da patologia (PALUMBO *et al.*, 2002).

As primeiras características clínicas a aparecerem na STC incluem dor na mão afetada, parestesia e dor ou dormência na distribuição distal do nervo mediano. Muitos pacientes relatam sintomas fora da distribuição do nervo mediano, o que foi confirmado por um estudo sistemático conduzido por Stevens *et al.* No estudo, envolvendo 159 pacientes com STC confirmada por eletroneuromiografia (ENMG), aproximadamente 21% apresentavam parestesias e dor no antebraço e 13,8% referiram dor no cotovelo, as demais queixas foram dor no braço, dor no ombro, e dor no pescoço (STEVENS *et al.*, 1999).

Frequentemente pacientes com STC branda são mais propensos a relatar sintomas importantes e deficiências funcionais leves, enquanto pacientes com STC mais acentuada podem relatar sintomas menos graves, mas com deficiências funcionais mais graves. Observa-se diminuição da coordenação motora fina como a dificuldade nos movimentos de pinça com os dedos indicador, médio e polegar, e também dificuldade no aperto de mãos. Isso ocorre pois um comprometimento mais ameno do nervo mediano tende a prejudicar a função sensorial do nervo na medida em que a dormência profunda diminui a parestesia e dor. No entanto, limitações funcionais mais graves são resultado de acometimento da função motora do nervo. Deve-se observar que a diminuição da sensação de dor ou hipoalgesia na região volar do dedo indicador em comparação com o dedo mínimo ipsilateral na mão é um achado tardio importante e implica em perda sensorial permanente (MACDERMID *et al.*, 2004).

Em um estudo retrospectivo envolvendo 1.039 pacientes com diagnóstico feito por eletroneuromiografia (ENMG) de STC, Nora *et al.*, concluíram que a manifestação clínica mais característica da STC era a parestesia na distribuição do nervo mediano, constantemente expandindo-se para toda a mão. A dor era muito comum, mas menos específica, e a fraqueza menos evidenciada (NORA *et al.*, 2004).

Alguns pacientes só apresentam sintomas com movimentos repetitivos do punho como, por exemplo, costurar, escrever, desenhar e digitar, essas atividades costumam exacerbar os sintomas. Esta sequência de sintomas é muito comum, dificilmente ocorrendo em outros distúrbios além da STC. Logo, uma história clínica bem definida é extremamente importante nestes casos (BRAUN *et al.*, 1989).

## Diagnóstico

O diagnóstico da síndrome do túnel do carpo é clínico, sendo, portanto, determinado pela anamnese e exame físico. Ao exame físico, testes semiológicos como Tinel, Phalen e Durkan podem ser realizados. Ademais, exames complementares como o estudo eletrofisiológico do nervo mediano e a ultrassonografia do punho podem auxiliar no diagnóstico de STC, quando não se tem confirmação ao exame físico. É importante que o diagnóstico seja o mais prévio possível, isso permite intervenções mais adequadas, evitando, assim, maiores danos ao nervo (PHALEN *et al.*, 1966).

Basicamente, o sinal de Tinel, através de uma percussão leve sobre o punho, transmitindo, assim, uma sensação de parestesia na região inervada pelo nervo mediano, sendo um importante fator diagnóstico de STC. A sensibilidade é de 26% a 79% e a especificidade é de 40% a 100% (PALUMBO *et al.*, 2002). Outro teste da semiologia ortopédica muito utilizado na clínica para o diagnóstico de STC é o Teste de Phalen, este, é efetuado com a flexão completa, não forçada, do punho por 1 minuto. A posição fletida do punho aumenta a pressão intra-túnel e comprime ainda mais o nervo mediano. A sensibilidade é de 67% a 83% e a especificidade é de 47% a 100% (BUCH-JAEGER *et al.*, 1989). Em 1990, Durkan propôs um novo teste semiológico para o diagnóstico de STC, conhecido como teste de compressão do nervo mediano, o examinador aplica, com ambos seus polegares, uma pressão sobre a região do carpo por, aproximadamente, 30 segundos, com isso os sintomas comuns da STC devem se apresentar ao longo do trajeto do nervo mediano. Em um estudo realizado por Durkan, entre 1987 a 1990, foram avaliadas 46 mãos com diagnóstico confirmado de STC por eletroneuromiografia (ENMG), o teste de Durkan obteve 87% de sensibilidade e 90% de especificidade com 10% de falsos positivos (DURKAN *et al.*, 1992).

A eletroneuromiografia (ENMG) destaca-se como um exame para o diagnóstico diferencial da STC. A possibilidade da STC ser confundida com algumas patologias, uma vez que podem apresentar sinais clínicos semelhantes, como, por exemplo, radiculopatia cervical, plexopatia braquial, síndrome do desfiladeiro torácico e distúrbios do SNC, pode resultar em um resultado falso-positivo (ALFONSO *et al.*, 2010). Esse exame busca identificar e quantificar a lesão do nervo mediano através da condução sensitiva e motora. Basicamente, a ENMG abrange uma fase de estímulo e outra de detecção. A fase estímulo-deteção permite estudar a condução nervosa sensitiva e motora do nervo mediano, principalmente ao passar pelo túnel do carpo. Concomitantemente, permite verificar a amplitude e a duração das respostas motoras e sensitivas (ALFONSO *et al.*, 2010).

A ultrassonografia para o diagnóstico de STC é bastante utilizada na identificação de causas secundárias de STC, relacionadas a anomalias do continente ou do conteúdo do túnel do carpo, tais como anomalias da forma ou da posição dos ossos do carpo, hipertrofia sinovial, rizartrose, acromegalia, tenossinovite metabólica: diabetes mellitus, amiloidose primária ou secundária, gota, condrocalcinose e condições fisiológicas: hipotireoidismo, artrite reumatóide e gravidez (ALFONSO *et al.*, 2010). Além disso, permite estimar a área do nervo mediano pré ligamento carpal transversal, podendo ser indicativo de STC em casos de área maior de 8mm<sup>2</sup>, que apresenta sintomas compatíveis e testes positivos.

## Tratamento

A recomendação da forma de tratamento da STC varia de acordo com a gravidade dos sintomas do paciente, podendo ser aconselhado o método cirúrgico ou conservador (PEREIRA *et al.*, 1993).

O tratamento conservador é indicado para pacientes que apresentarem menos de um ano do início dos sintomas, ausência de déficit motor ou de atrofia, disestesia intermitente e déficit sensitivo (Sociedade Brasileira de Neurocirurgia, 2006), baseia-se em mudanças nas atividades diárias, administração de corticóides e imobilização por órteses (KAROLCZAK *et al.*, 2005). A terapia farmacológica com antiinflamatórios não esteroidais (AINES) e corticóides administrados por via oral são eficazes para o tratamento a curto prazo, porém, para alívio mais prolongado dos sintomas recomenda-se a injeção local de corticosteróides (DE ANGELIS *et al.*, 2006). A associação entre o uso de órteses e exercícios para o punho e dedos tem se mostrado uma opção eficaz no tratamento conservador, partindo do princípio de que a redução da movimentação do punho reduz a pressão no interior do túnel do carpo (KAROLCZAK *et al.*, 2005). Bons resultados ao tratamento conservador são esperados quando a duração dos sintomas é inferior a até dois anos e a mão dominante é a afetada (PEREIRA *et al.*, 1993).

O tratamento cirúrgico, basicamente, é recomendado para pacientes que não obtêm melhora mesmo após a terapia conservadora ou para aqueles que apresentam progressão do déficit motor. Independente da técnica cirúrgica utilizada para a secção do retináculo dos flexores (RF), o procedimento permite resultados satisfatórios em cerca de 90% dos casos (HOCHMULLER *et al.*, 2011).

Existem duas opções para o tratamento cirúrgico: a liberação do nervo por incisão aberta ou por via endoscópica (HOCHMULLER *et al.*, 2011). O princípio de ambas é diminuir a pressão intratúnel pelo aumento do volume do túnel do carpo causada pela secção do retináculo dos flexores (RF) (HOCHMULLER *et al.*, 2011). A técnica aberta é a mais antiga e constitui-se de uma incisão de 3-4cm na região do punho, onde o RF é exposto e então incisado. O conteúdo do túnel do carpo é verificado, realiza-se a liberação do nervo mediano até a porção final do antebraço e a pele é suturada (HOCHMULLER *et al.*, 2011). No procedimento endoscópico as estruturas e planos da pele acima do túnel são preservados e a abordagem cirúrgica se dá por um ou dois portais (HUNTER *et al.*, 2021). A cicatriz formada por esse acesso é menor e a técnica possibilita ao paciente um retorno mais precoce às atividades, em comparação a incisão aberta (HUNTER *et al.*, 2021). Dessa forma, a escolha do melhor procedimento cirúrgico para o tratamento da STC varia de acordo com experiência do cirurgião e as pretensões de cada paciente, uma vez que, a curto prazo, não há comprovação da superioridade de uma técnica em relação a outra (HOCHMULLER *et al.*, 2011).

## CONCLUSÃO

A síndrome do túnel do carpo (STC) é uma das mais frequentes neuropatias de aprisionamento e a mais comum do membro superior, sendo causada pela compressão do nervo mediano à proporção que passa pelo túnel do carpo. Na maioria dos casos, a síndrome está associada à tenossinovite crônica, geralmente causando dor e diminuição da força muscular na mão afetada. Destaca-se a importância da realização de uma história clínica e exame físico bem definidos para o diagnóstico precoce da STC, uma vez que seus

efeitos podem ser amenizados ou até mesmo sanados a partir da escolha do método de tratamento adequado.

## REFERÊNCIAS

ALFONSO, C.; JANN, S.; MASSA, R.; TORREGGIANI, A. Diagnosis treatment and follow-up of the carpal tunnel syndrome: a review. *Neurolog Sci*, v. 31, n. 3, p. 243-52, 2010.

ATROSHI, I.; GUMMESSON, C.; JOHNSSON, R.; ORNSTEIN, E.; RANSTAM, J.; ROSÉN I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA*, v. 282, n. 2, p. 153-8, 1999.

BRAUN, R.M.; DAVIDSON, K.; DOEHR S. Provocative testing in the diagnosis of dynamic carpal tunnel syndrome. *J Hand Surgery*, v. 14, n. 2 Pt 1, p. 195-7, 1989.

BUCH-JAEGER, N.; FOUCHER, G. Correlation of clinical signs with nerve conduction tests in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br*, v. 19, n. 6, p. 720-4, 1994.

DE ANGELIS, R.; SALAFFI, F.; FILIPPUCCI, E.; GRASSI, W.. La terapia della sindrome del tunnel carpale [Carpal tunnel syndrome treatment]. *Reumatismo*, v. 58, n. 1, p. 5-10, 2006.

DURKAN, J.A. A new diagnostic test for carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*, v. 74, n. 2, p. 311, 1992.

ETTEMA, A.M; AMADIO, P.C; ZHAO, C. A histological and immunohistochemical study of the subsynovial connective tissue in idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Bone and Joint Surgery Am*, v. 86, n. 7, p. 1458-66, 2004.

GELBERMAN, R.H.; RYDEVIK, B.L.; PESS G.M.; SZABO, R.M.; LUNDBORG, G. Carpal tunnel syndrome. A scientific basis for clinical care. *Orthop Clin North Am*, v. 19, n. 1, p. 115-24, 1988.

HOCHMULLER, M.; DE CASTRO, V.R.; ANTUNES, ÁPIO C.M.; STEFANI M.A.; RODRIGUES T.H.. Diagnóstico e Tratamento da Síndrome do Túnel do Carpo: Uma revisão. *J Bras Neurocirurg*, v. 22, n. 1, p. 82-85, 2011.

HUNTER, A.A.; SIMMONS, B.P. Surgery for carpal tunnel syndrome. 2021 Jul 26. In: UpToDate [Internet]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/surgery-for-carpal-tunnel-syndrome?search=carpal%20tunnel%20surgery&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/surgery-for-carpal-tunnel-syndrome?search=carpal%20tunnel%20surgery&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

KAROLCZAK, A.P.B.; VAZ, M.A.; FREITAS, C.R.; MAERLO, A.R.C.. Síndrome do Túnel do carpo. *Rev Bras Fisiot*, v. 9, n. 2, p. 117-22, 2005.

MACDERMID, J.C.; DOHERTY, T. Clinical and electrodiagnostic testing of carpal tunnel syndrome a narrative review. *J Orthop Sports Phys Ther*, v. 34, n. 10, p. 565-88, 2004.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F. Anatomia orientada para a clínica. 6 ed. Rio De Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2011.

NORA D.B.; BECKER J.; EHLERS J.A.; GOMES I. Clinical features of 1039 patients with neurophysiological diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*, v. 107, n. 1, p. 64-9, 2004.

PALUMBO C.F.; SZABO R.M. Examination of patients for carpal tunnel syndrome sensibility, provocative, and motor testing. *Hand Clin*, v. 18, n. 2, p. 269-77, 2002.

PEREIRA, E.S; ZALCMAN, I.; MORI, C.E; AMARO, J.T. Síndrome do túnel do carpo: análise comparativa entre tratamento conservador e cirúrgico. *Rev Bras Ortop*, v. 28, n. 8, p. 570-8, 1993.

PHALEN, G.S. The carpal tunnel syndrome seventeen years experience in diagnosis and treatment of six hundred fifty-four hands. *J Bone Joint Surg*, v. 48, n. 2, p. 211-8, 1966.

Sociedade Brasileira de Neurocirurgia. Síndrome do Túnel do Carpo. Diretrizes em Neurocirurgia, 2006.

STEVENS, J.C; SMITH, B.E.; WEAVER, A.L.; BOSCH, E.P.; DEEN, H.G.; WILKENS, J.A. Symptoms of 100 patients with electromyographically verified carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*, v. 22, n. 10, p. 1448-56, 1999.

WERNER, R.A.; ANDARY, M. Carpal tunnel syndrome pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol*, v. 113, n. 9, p. 1373-81, 2002.

# Associação entre tenossinovite de Quervain e o uso de smartphones e computadores

Caren da Silva Bertoldo<sup>1</sup>, Victória Zago Cembranel<sup>1</sup>, Guilherme Liberato da Silva<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado - RS, Brasil.

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado - RS, Brasil.

\*Autor correspondente – Guilherme Liberato da Silva - Docente do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado - RS, Brasil. E-mail: gibaliberato@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

A tenossinovite de Quervain se refere a condição dolorosa que afeta os tendões do polegar do pulso, decorrentes de um espessamento da bainha dos tendões do músculo abductor longo do polegar e do músculo extensor curto do polegar. Por essa razão, está relacionado à sintomas de dor e sensibilidade no pulso próximo ao polegar e dificuldade de mobilização (AWAN *et al.* 2017; HOMAYOUNI *et al.* 2013).

As manifestações iniciais desta condição estão associadas com resistência no deslizamento dos tendões com posterior surgimento dos sintomas dolorosos, edema, sobretudo na base do polegar e limitação de movimentos da mão, reduzindo a capacidade funcional. Com relação à fisiopatologia, anteriormente acredita-se que estava pouco relacionada com processos inflamatórios, porém, estudos recentes comprovam que essa condição cursa com processo inflamatório que pode ser crucial para determinação da gravidade e duração dos sintomas no paciente (KUO *et al.* 2015; KUO *et al.* 2019).

Para diagnóstico da tenossinovite de Quervain além da história clínica o principal exame clínico consiste no teste de Finkelstein, que é um clássico para identificação desta patologia e consiste em exercer tração no polegar do paciente, puxando-o em direção longitudinal com leve desvio ulnar do pulso. O antebraço do lado ulnar deve estar em posição de repouso em supinação e para confirmação o paciente deve sentir aumento da dor (PARDINI JÚNIOR, 2017).

Ainda, com relação à epidemiologia, estudos mostram prevalência entre a população profissionalmente ativa, do sexo feminino e pessoas com idades entre os 30 e os 50 anos. Além disso, existem alguns movimentos que contribuem para o surgimento da patologia e agravamento dos sintomas, como repetição da pronação e supinação do antebraço, abdução e extensão do polegar e desvio radioulnar do pulso. Movimentos esses associados a inserção de tecnologias no cotidiano, como uso excessivo de smartphones (MANGUKIYA, *et al.* 2019; HADIANFARD, *et al.* 2014).

Nesse sentido, este estudo tem como objetivo, por meio de uma revisão integrativa da literatura, identificar a associação entre o diagnóstico de tenossinovite de Quervain e o uso de *smartphones* e computadores.

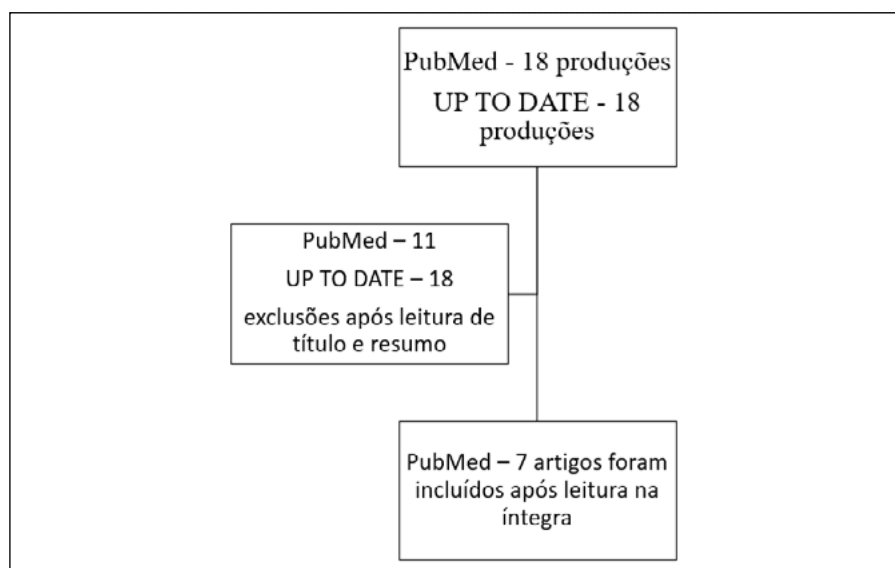
## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizado no mês de abril de 2023, nas bases eletrônicas de dados MEDLINE (*Pubmed*) e *UptoDate*. Foram utilizados



descritores em inglês, que compuseram a estratégia de busca “(quervain’s tenosynovitis) AND (cell phone OR cell phones OR smartphone OR smartphones OR mobile phone OR computer)”. Desse modo, os “entry terms” utilizados tiveram o intuito de proporcionar obtenção do máximo de referências possíveis. Não houve recorte temporal. A pergunta de revisão que se buscou responder foi: qual a associação entre o uso de smartphones e computadores com a incidência de tenossinovite de Quervain? Para tanto, os critérios de inclusão foram: artigos científicos acerca da temática em questão, nos idiomas português, inglês ou espanhol. Foram analisados títulos e os resumos de todos os artigos identificados na busca eletrônica, os estudos que preenchiam os critérios de inclusão foram obtidos na íntegra. Abaixo apresenta-se um fluxograma de seleção dos estudos (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos. Lajeado, RS, 2023.



Fonte: Elaborado pelos autores.

## RESULTADOS

Encontrou-se sete artigos que contemplaram os critérios de inclusão da revisão, destes todos foram escritos no idioma inglês, quatro realizam estudos observacionais transversais e três relatos de caso. As principais características dos estudos incluídos neste estudo estão apresentadas no quadro sinóptico a seguir (Quadro 1).

Quadro 1. Distribuição dos estudos segundo autores, ano de publicação, título, delineamento de pesquisa e objetivo.

| Autores                | Ano de publicação | Título  | Delineamento de pesquisa | Objetivo   |
|------------------------|-------------------|---|--------------------------|--|
| FOYE; CIANCA; PRATHER. | 2002              | Cumulative trauma disorders of the upper limb in computer users | Estudo de caso           | (a) Revisar a importante base anatômica e ergonômica para transtornos traumáticos cumulativos de membros superiores em usuários de computador e (b) fornecer um exemplo de avaliação e tratamento. |

| Autores                                      | Ano de publicação | Título  | Delineamento de pesquisa         | Objetivo  |
|--|-------------------|---|----------------------------------|---|
| ASHURST; TURCO; LIEB.                        | 2010              | Tenosynovitis caused by texting: an emerging disease  | Relato de caso                   | Relatar um caso de tenossinovite bilateral de De Quervain cujo diagnóstico associou o quadro do paciente ao uso excessivo do recurso de mensagens de texto do telefone celular.   |
| ALI, <i>et al.</i>                           | 2014              | Frequency of De Quervain's tenosynovitis and its association with SMS texting                               | Estudo Observacional Transversal | Avaliar a frequência da tenossinovite de Quervain e sua associação com mensagens de texto SMS.  |
| IWATA, Kentaro                               | 2019              | Smartphone-induced tendinitis: A case report  | Relato de caso                   | Relatar um caso de tenossinovite de Quervain que se desenvolveu em um paciente que trocou seu smartphone para iPhone X, utilizando o polegar para manuseá-lo.   |
| BAABDULLAH, <i>et al.</i>                    | 2020              | The association between smartphone addiction and thumb/wrist pain: A cross-sectional study                  | Estudo Observacional Transversal | Avaliar a associação entre dependência de smartphones e dor no punho/polegar e determinar a gravidade da dor, bem como calcular a prevalência de tenossinovite de Quervain entre estudantes de medicina da Universidade King Abdulaziz (KAU) em Jeddah. . |
| BENITES-ZAPATA; JIMÉNEZ-TORRES; AYALA-ROLDÁN | 2021              | Problematic smartphone use is associated with de Quervain's tenosynovitis symptomatology among young adults | Estudo Observacional Transversal | Avaliar a associação entre o uso problemático de smartphones (PSU) e a sintomatologia da tenossinovite de Quervain entre adultos jovens.  |
| SAITO, Kazuo; SAITO, Yumiko.                 | 2021              | Relationship between Information and Communication Device Usage and Development of Hand Disorders           | Estudo Observacional Transversal | Examinar a associação entre distúrbios da mão e tempo gasto no uso de dispositivos de informação e comunicação.   |

Fonte: elaborado pelos autores.

Os estudos demonstraram uma associação entre o uso intenso do smartphone e computador com a incidência de tenossinovite de Quervain. Nos estudos do tipo relato de caso, por meio da anamnese foi observado início dos sintomas da patologia associada ao uso intensivo de celular, além disso, o tamanho do aparelho e a maneira como é manipulado contribuem para o surgimento dos sintomas. Logo, quanto maior o tamanho do aparelho utilizado, mais fácil o surgimento da tenossinovite e também foi apresentado que a digitação com uso dos indicadores ao invés dos polegares alivia os sintomas (FOYE, *et al.* 2002; ASHURST *et al.* 2010; IWATA 2019).

Os estudos transversais utilizaram testes para classificar os participantes com uso problemático do smartphone, um estudo utilizou a escala de dependência de smartphones (SAS-SV) (BAABDULLAH, *et al.* 2020), outro utilizou o Questionário de Experiências Relacionadas ao Uso de Celular (BENITES-ZAPATA, *et al.* 2021) e dois escolheram as amostras por conveniência (ALI, *et al.* 2014; SAITO, K.; SAITO, Y. 2021). Quanto ao

método de diagnóstico para tenossinovite de Quervain, três estudos utilizaram o teste de Finkelstein (BAABDULLAH, *et al.* 2020; BENITES-ZAPATA, *et al.* 2021; ALI, *et al.* 2014), enquanto apenas um estudo utilizou o teste de Eichhoff para diagnóstico dos participantes (SAITO, K.; SAITO, Y. 2021).

Essas pesquisas concluíram que quanto maior o tempo de uso do smartphone ou quanto maior a quantidade de mensagens enviadas, maior a probabilidade de desenvolver tenossinovite. Um estudo trouxe que metade dos participantes diagnosticado com tenossinovite de Quervain enviavam mais de 50 mensagens de texto por dia e outro apresentou que o tempo médio de uso diário do smartphone para os participantes diagnosticados com a patologia foi de 5,76 horas (BAABDULLAH, *et al.* 2020; BENITES-ZAPATA, *et al.* 2021; ALI, *et al.* 2014; SAITO, K.; SAITO, Y. 2021). Com relação ao uso do computador, apenas um dos estudos encontrado relatou associação do surgimento dos sintomas da tenossinovite com o uso laboral do computador, principalmente relacionado a manipulação do teclado e mouse (FOYE, *et al.* 2002).

Para obtenção dos resultados cada estudo utilizou um método diferente de análise de dados. O estudo de BAABDULLAH, *et al.* (2020) utilizou o teste qui-quadrado para determinar as associações entre variáveis categóricas e para comparação entre dados não paramétricos utilizou-se do teste U de Mann-Whitney, para ambos testes  $P < 0,05$  foi considerado significativo. Já a pesquisa de BENITES-ZAPATA, *et al.* (2021) realizou as comparações entre variáveis numéricas por meio do método One-way para análise de variância em dados com distribuição simétrica e teste de KruskalWallis se a distribuição era assimétrica. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado.

O estudo de SAITO, Kazuo e SAITO, Yumiko. (2021) determinou o tempo de uso do *smartphone* por meio do teste de alcance de Tukey e as outras variáveis foram analisadas usando teste qui-quadrado. Ainda, ALI, *et al.* (2014) determinou frequências relativas e absolutas para variáveis categóricas e utilizou qui-quadrado para determinar a associação entre as diferentes variáveis e o teste de Finkelstein, sendo o valor de  $P < 0,05$  considerado significativo.

Além disso, os estudos apresentaram opções de tratamento utilizadas aos pacientes diagnosticados com tenossinovite de Quervain, os principais métodos empregados foram tratamento medicamentoso com anti-inflamatórios via oral, imobilização do punho e redução do tempo no smartphone. Caso esse tratamento não seja efetivo há opção de injeção local de corticosteroide, que é apresentada nos estudos como efetiva em aproximadamente 72% dos pacientes, particularmente quando combinado com imobilização. Como última opção de tratamento, em caso de falha das outras terapêuticas, a cirurgia pode ser considerada uma opção de tratamento razoável e segura (FOYE, *et al.* 2002; ASHURST *et al.* 2010; IWATA 2019).

## DISCUSSÃO

A presente revisão apresentou associação do uso do smartphone e computadores, principalmente no manuseio do mouse, com o diagnóstico de tenossinovite de Quervain. Sobre isso, outros estudos reforçam essa relação ao passo que apresentam o aumento da incidência de dano à saúde causados pelo uso excessivo dessas tecnologias, como danos visuais, auditivos e também os musculoesqueléticos, que podem se manifestar como dor no pescoço, ombro, cotovelo, punho e mão (SOUZA; MIRANDA, 218). Ainda, segundo

estudo mais de 50% da população estudada utilizava o smartphone por mais de 3h diárias, apresentando queixas relacionadas aos sintomas relatados anteriormente (YANG, *et al.* 2017).

Além disso, os resultados apresentaram o teste de Finkelstein como principal método diagnóstico utilizado entre os participantes da pesquisa. Porém, a literatura tem apresentado a ultrassonografia como método diagnóstico mais eficiente e com menor chance de resultados falso negativos, diferente do teste utilizado (AMORIM, 2020).

Com relação às técnicas terapêuticas, outros corroboram com os dados encontrados ao passo que reforçam a importância do tratamento conservador, da imobilização da mão e da infiltração local de corticoide para tratamento da inflamação e alívio dos sintomas. A cirurgia foi também apresentada como última opção terapêutica em caso de falha das primeiras opções (OLIVEIRA, 2019). Também, a técnica da acupuntura foi apresentada como alternativa terapêutica eficaz, de baixo custo e com baixo risco para efeitos colaterais capazes de reduzir os sintomas causados pela patologia (SANT'ANNA, *et al.* 2018).

## CONCLUSÃO

Ao final desta revisão integrativa da literatura foi possível concluir que há relação significativa entre o uso acentuado do smartphone com a incidência da tenossinovite de Quervain. Quanto maior o tempo de uso do celular, quanto mais quantidade de mensagens se envia e quanto maior o tamanho do aparelho mais suscetível a desenvolver a tenossinovite a pessoa está. Com relação a associação ao uso de computadores acredita-se que seja necessária realização de mais estudos investigando a associação para que possa fazer afirmações com solidez.

## REFERÊNCIAS

ALI, M. *et al.* Frequency of De Quervain's tenosynovitis and its association with SMS texting. *Muscles, ligaments and tendons journal*, v. 4, n. 1, p. 74, 2014.

AMORIM, D.S. Tenossinovite de de Quervain: Papel da Ecografia e Opções Terapêuticas. 2020. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior (Portugal).

ASHURST, J.V.; TURCO, D. A.; LIEB, B.E. Tenosynovitis caused by texting: an emerging disease. *Journal of Osteopathic Medicine*, v. 110, n. 5, p. 294-296, 2010.

AWAN, W.A.; BABUR, M.N.; MASOOD, T.. Effectiveness of therapeutic ultrasound with or without thumb spica splint in the management of De Quervain's disease. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, v. 30, n. 4, p. 691-697, 2017.

BAABDULLAH, A. *et al.* The association between smartphone addiction and thumb/wrist pain: A cross-sectional study. *Medicine*, v. 99, n. 10, 2020.

BENITES-ZAPATA, V.A.; JIMÉNEZ-TORRES, V.E.; AYALA-ROLDÁN, M.P.. Problematic smartphone use is associated with de Quervain's tenosynovitis symptomatology among young adults. *Musculoskeletal Science and Practice*, v. 53, p. 102356, 2021.

FOYE, P.M.; CIANCA, J.C.; PRATHER, H. Cumulative trauma disorders of the upper limb in computer users. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, v. 83, p. S12-S15, 2002.

HADIANFARD, M. *et al.* Efficacy of acupuncture versus local methylprednisolone acetate injection in De Quervain's tenosynovitis: a randomized controlled trial. *Journal of acupuncture and meridian studies*, v. 7, n. 3, p. 115-121, 2014.

HOMAYOUNI, K.; ZEYNALI, L.; MIANEHSAZ, E.. Comparison between Kinesio taping and physiotherapy in the treatment of de Quervain's disease. *Journal of Musculoskeletal Research*, v. 16, n. 04, p. 1350019, 2013.

IWATA, K.. Smartphone-induced tendinitis: A case report. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, v. 8, n. 5, p. 1784-1785, 2019.

KUO, Y.L. *et al.* Correlation between IL-20 and de Quervain's disease severity. *Annals of plastic surgery*, v. 82, n. 1S, p. S6-S12, 2019.

KUO, Y.L. *et al.* Inflammation is present in de Quervain disease—correlation study between biochemical and histopathological evaluation. *Annals of plastic surgery*, v. 74, p. S146-S151, 2015.

MANGUKIYA, H. J. *et al.* Functional outcome of De Quervain's tenosynovitis with longitudinal incision in surgically treated patients. *Musculoskeletal surgery*, v. 103, p. 269-273, 2019.

OLIVEIRA, L.D.. Tenossinovite de Quervain: aspectos do tratamento. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, v. 8, n. 2, 2019.

PARDINI JÚNIOR, A.G. Punho. In: BARROS FILHO, Tarcísio Eloy Pessoa; LECH, Osvandré. *Exame físico em ortopedia*. 3.ed. São Paulo: Sarvier; 2017.p.157-70.

SAITO, K.; SAITO, Y.. Relationship between Information and Communication Device Usage and Development of Hand Disorders. *INQUIRY: The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing*, v. 58, p. 00469580211029607, 2021.

SANT'ANNA, F.M.; RANGEL, V.M.; MOTA, D.D.S. Tratamento da Tenossinovite de Quervain por Acupuntura—Relato de Caso. *VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde*, v. 30, n. 1, p. 130-136, 2018.

# Avaliação das reações cruzadas no diagnóstico de sífilis

Lucas da Rocha dos Santos<sup>1</sup>; Vanderlei Biolchi <sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduando em Biomedicina, Universidade do Vale do Taquari – Univates, Lajeado, RS, Brasil;

<sup>2</sup> Professor da Universidade do Vale do Taquari – Univates, Lajeado, RS, Brasil.

\*Autor correspondente: Vanderlei Biolchi - Professor da Universidade do Vale do Taquari - Univates. Lajeado, RS, Brasil. E-mail: vanderlei.biolchi@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) representam globalmente um grande risco à saúde pública, especialmente para aqueles países que oferecem serviços de saúde gratuitamente para sua população. Assim como é o caso do Brasil e de alguns países dos continentes americano e europeu, uma vez que se torna muito caro financiar continuamente campanhas para a prevenção das mesmas, além de ter que oferecer tratamento para aqueles já contaminados. Cita-se o HIV, que segundo um estudo realizado no Brasil pelo Hospital-Dia de Natal (RN), afirma que em 2007 e 2008 os gastos com o tratamento da AIDS ultrapassaram 1 bilhão de reais. Em 2016 estimava-se haver mais de 36 milhões de casos ativos da AIDS no mundo, entre adultos e crianças, com predominância nos continentes e países mais pobres e com menos acesso à saúde (GHOSN *et al*, 2018).

Já na sífilis, quando se fala de tratamento, em geral, tem-se um prognóstico melhor para o paciente, uma vez que é uma doença com tratamento consolidado e eficaz. Todavia, o diagnóstico em território nacional é feito de uma maneira padronizada pelo Ministério da Saúde, exigindo dos laboratórios a realização de um Teste Treponêmico (TTP), que em caso positivo, exige-se a realização do Teste Não Treponêmico (TNTP) para a confirmação ao primeiro (Ministério da Saúde, 2022, portaria n° - 3242, anexo I e II).

No que tange ao tratamento, o diagnóstico da sífilis não tende a ser um problema, uma vez que os exames atuais possuem uma boa sensibilidade e especificidade para o *Treponema pallidum*. Apesar de exames bacteriológicos comuns não serem tão confiáveis neste caso, tem-se o *fluorescent treponemal antibody absorption test* (FTA-ABS), este por ser o padrão ouro, é utilizado para confirmações de casos de sífilis após exames de triagem positivos, tendo uma sensibilidade quase absoluta sobre os anticorpos da bactéria.

Entretanto, por se tratar de uma doença de rápida disseminação, é de primorosa importância a erradicação de casos, evitando novos casos e um possível surto da doença. E para que isso seja possível, faz-se necessário que se tenha resultados mais precisos, considerando a existência de limitadores como: outros agentes infecciosos ou portadores de doenças crônicas.

Atualmente as reações cruzadas representam cerca de 1% dos casos avaliando a população em geral, porém se torna mais comum em alguns grupos menores, tais como: mulheres, portadores de doenças autoimunes, grávidas e indivíduos que tiveram contato recente com outros agentes bacterianos ou pós-imunizantes (ISHIHARA *et al*, 2021). Entretanto, devido ao principal exame de confirmação para sífilis não ser de acesso livre a todos, impossibilita um grande número de pessoas terem seus respectivos diagnósticos confirmados, e acarreta um aumento dos casos.

Diante do exposto, o objetivo é analisar o percentual de exames falso positivo para sífilis após a positividade no teste de triagem, além de verificar quais fatores podem estar associados a este fato.

## MÉTODOS

A coleta de dados foi feita por meio do sistema de informática em saúde Philips Tasy (Philips®) utilizado no Saúde UNIVATES Análises Clínicas e no Hospital Bruno Born, Lajeado-RS. Os demais dados, como: sexo, data de nascimento, histórico de doenças, medicamentos em uso e exames laboratoriais foram retirados dos prontuários eletrônicos (PEPs) dos pacientes internados.

Foram incluídos na pesquisa pacientes internados no hospital Bruno Born e pacientes que realizaram exames no ambulatório do Saúde Univates, de ambos os sexos ou não informado, entre 18 e 90 anos e pacientes que tenham realizado os exames de triagem para sífilis (TTP e TNTP) e confirmatório (FTA-ABS - *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test*) para Sífilis. Os kits utilizados no exame de triagem, assim como para consulta literária, foram: VDRL Pronto para Uso e Bio sífilis do laboratório Bioclin®.

Os resultados foram analisados manualmente, ou seja, sem a utilização de softwares terceirizados, realizando a comparação caso a caso dos resultados obtidos a partir dos exames do paciente e os dados obtidos a partir do seu PEP, com artigos associados ao tema do trabalho além das respectivas bulas dos kits utilizados no laboratório.

O presente trabalho passou devidamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa para análise sob a Resolução CNS 466/2012 visando integridade e a proteção dos interesses daqueles envolvidos na pesquisa, e está sobre o código de identificação/aprovação 60.030.095.

## RESULTADOS

Dentre 196 casos de sífilis analisados, foram encontrados 18 casos de possíveis casos de falsos positivos no diagnóstico de sífilis, sendo 14 (77,7%) destes pacientes de sexo feminino e apenas 4 (22,2%) do sexo masculino.

Na Tabela 1 tem-se a faixa etária dos pacientes analisados, nota-se que 44,44% dos casos foram de paciente com idade entre 31 a 50 anos, representando quase metade de todos os casos encontrados.

Tabela 1. Faixa etária dos pacientes.

| Idade (anos) | Masculino | Feminino  | Total     | %          |
|--------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 18 – 30      | 1         | 2         | 3         | 16,66      |
| 31 – 40      |           | 4         | 4         | 22,22      |
| 41 – 50      | 1         | 3         | 4         | 22,22      |
| 51 – 60      | 1         | 2         | 3         | 16,66      |
| 61 – 70      | 1         | 1         | 2         | 11,11      |
| 71 – 80      |           | 1         | 1         | 5,55       |
| 81 – 90      |           | 1         | 1         | 5,55       |
| <b>TOTAL</b> | <b>4</b>  | <b>14</b> | <b>18</b> | <b>100</b> |

Na Tabela 2 tem-se os 4 padrões encontrados nos casos investigados de reações cruzadas, que podem ou não, ter associação com prévia doença.

Tabela 2. Cenários padrões de resultado.

| Exames        | Padrão 1        | Padrão 2        | Padrão 3        | Padrão 4       |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| TTP           | +               | +               | +               | +              |
| TNTP          | Baixa titulação | Baixa titulação | Baixa titulação | Alta titulação |
| FTA-ABS (IgG) | +               | Não realizado   | -               | +              |
| FTA-ABS (IgM) | -               | -               | -               | -              |
| <b>Total</b>  | <b>8</b>        | <b>4</b>        | <b>3</b>        | <b>3</b>       |

Na Tabela 3 tem-se o perfil dos pacientes que se encaixaram no primeiro e segundo padrão mostrado na Tabela 2.

Tabela 3. Casos do padrão 1 e 2.

| Pacientes do padrão 1 | Informações do padrão 1           | Pacientes do padrão 2 | Informações do padrão 2                |
|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------|--|
| 1º paciente           | Pós parto recente                 | 1º paciente           | Neurosífilis, diagnóstico por líquor   |
| 2º paciente           | Pós parto recente                 | 2º paciente           | Neurosífilis, diagnóstico por líquor   |
| 3º paciente           | Positivo para HPV                 | 3º paciente           | Hepatite C, abuso de drogas e etilismo |
| 4º paciente           | Positivo para Herpes Zoster       | 4º paciente           | Sem dados adicionais relevantes*       |
| 5º paciente           | Possível infecção para SARS CoV 2 | -----                 | -----                                  |
| 6º paciente           | Diabético                         | -----                 | -----                                  |
| 7º paciente           | Sem dados adicionais relevantes*  | -----                 | -----                                  |
| 8º paciente           | Sem dados adicionais relevantes*  | -----                 | -----                                  |

\*Sem PEP e/ou exames complementares com significância clínica.

Na Tabela 4 têm-se os pacientes que se encaixam no terceiro e quarto padrão mostrado na Tabela 2.

Tabela 4. Casos do padrão 3 e 4.

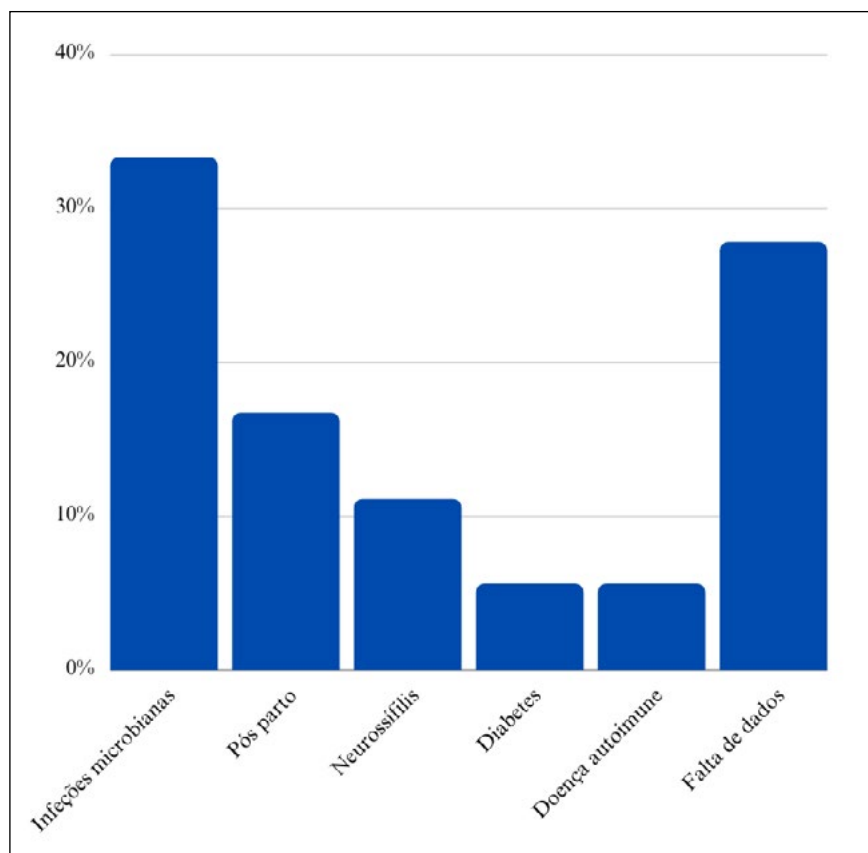
| Pacientes do padrão 3 | Informações do padrão 3          | Pacientes do padrão 4 | Informações do padrão 4   |
|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|---|
| 1º paciente           | Positivo para Dengue             | 1º paciente           | IgG positivo para citomegalovírus, rubéola, toxoplasmose e hepatite B, além de Fator antinuclear (FAN) positivo |
| 2º paciente           | Pós parto recente                | 2º paciente           | Possível infecção recente por Herpes, devido ao aumento considerável do IgG                                     |
| 3º paciente           | *Sem dados adicionais relevantes | 3º paciente           | *Sem dados adicionais relevantes  |

\*Sem PEP e/ou exames complementares com significância clínica.



No gráfico 1 tem-se a porcentagem das associações relacionadas com as possíveis reações cruzadas.

Gráfico 1. Porcentagem das associações encontradas.



## DISCUSSÃO

Os dados demonstraram que, a maioria dos pacientes são do sexo feminino (77,7%), seguido do masculino (22,2%), com idade média de 47 anos. Até este ponto é importante destacar que nada relevante foi associado ao maior índice de casos nesta faixa etária, a não ser devido a maior atividade sexual destes grupos. Esta pesquisa foi realizada ao longo de 2 anos, e abrangeu 196 pacientes que realizaram o exame de FTA-ABS (IgM) para confirmar ou descartar uma infecção por *Treponema Pallidum*, após um resultado positivo no exame treponêmico.

No 1º padrão (Tabela 3) vê-se 2 casos de pacientes recentemente gestantes, este fator é comumente associado na literatura científica como interferente tanto do TTP quanto no TNTP, além de ser nomeado de resultados falso-positivo transitórios, cuja principal característica é desaparecer em cerca de 6 meses, porém também é possível que devido ao histórico de sífilis destas paciente visto pelo FTA-ABS IgG, que os TTP positivo seja apenas um reflexo da infecção prévia (MORSHED *et al*, 2015).

Seguindo no 1º padrão, observou-se mais 3 pacientes que tiveram resultados cruzados associados com prévias infecções por outros microrganismos (HPV, Herpes e SARS-CoV 2), e apesar da bula dos kits da Bioclin® afirmarem que nenhuma destas infecções afetaria diretamente na confiabilidade do teste, há na literatura alguns casos de falso-positivo

transitório acarretado por infecções virais no exame de triagem, sendo a Herpes a mais comum nos TNTPs. Apesar destas reações cruzadas serem mais associadas com os exames indiretos, também podem ocorrer, porém com menor incidência nos TTPs, principalmente quando se trata de uma espiroquetose (RATNAM, 2005)

O sexto paciente do 1º padrão, como nos anteriores, foi mostrado um histórico de prévia infecção pelo *Treponema Pallidum* através do IgG, que por si só poderia já ser a causa dessa incongruência nos exames, porém a equipe médica também associou com um quadro de Diabetes Mellitus tipo II cujo paciente já tinha diagnóstico à algum tempo. Entretanto vale lembrar que na literatura não há associações confirmadas que liguem as enfermidades, logo, pessoas diabéticas não costumam apresentar este tipo de reação cruzada no diagnóstico da sífilis.

No 2º padrão (Tabela 4) tem-se como a principal diferença para o 1º, uma inconclusão no exame de FTA-ABS, especificamente na detecção para os anticorpos IgG, esta escolha médica está associada provavelmente a um histórico prévio de sífilis dos pacientes investigados, sendo 2 deles portadores de Neurosífilis. A Neurosífilis está presente de 15 a 20% nos casos de infecção por *Treponema Pallidum* terciário, e deve ser avaliado um conjunto de achados clínicos para o diagnóstico, dentre eles: uma síndrome compatível com a Neurosífilis, uma titulação sanguínea anormal para o *Treponema Pallidum* e a presença de anticorpos para o treponema no líquido cefalorraquidiano. Porém como foi visto em ambos os casos, houve uma falta de concordância nas titulações sanguíneas em relação aos exames do líquido cefalorraquidiano, uma vez que o exame de triagem apresentou resultados diferentes com o FTA-ABS, e os exames realizados diretamente no líquido, ficaram de acordo com o TTP e TNTP, ou seja, positivos (NETO, 2008).

Diante destas incongruências, o diagnóstico para Neurosífilis costuma se tornar um desafio na medicina, uma vez que pesquisas sugerem que quando ocorre essa diferença entre o exame sorológico para o líquido, a tendência é de não haver um quadro neurológico (MORSHED *et al*, 2015). Porém, um estudo feito em 2008 no Hospital Restauração de Recife, analisou 10 casos de Neurosífilis entre os anos de 1990 a 1999, e mostrou que mesmo quando há achado sérico sugestivo de sífilis, e o exame líquido não apontar o mesmo, não se deve descartar a possibilidade do quadro neurológico (NETO, 2008).

O terceiro paciente do 2º padrão não possuía dados de infecção prévia ao *Treponema Pallidum*, todavia tinha recentemente sido diagnosticado com Hepatite C, quadro este que interfere diretamente no exame de triagem (TNTP) fornecido pela Bioclin®, além de se tratar de uma infecção viral, que como dito acima, é comumente associado na literatura com resultado falso-positivo no diagnóstico da Sífilis.

O 3º padrão (Tabela 5) tem como principal característica a negatividade da presença de anticorpos IgG no exame de FTA-ABS, logo, nenhum paciente deste padrão possui histórico de infecção prévia para sífilis. O primeiro paciente encontrado foi associado pela equipe médica como uma possível reação cruzada devido a um quadro de Dengue recentemente diagnosticado, e apesar dos kits utilizados não apresentarem esta limitação, como foi visto anteriormente, doenças infecciosas, virais ou não, tendem a apresentar interferentes com os mesmos.

O segundo paciente, como alguns anteriormente, também passou por uma estado gestante na mesma época que o exame foi realizado, todavia, diferentemente dos anteriores, esta não apresentava histórico de infecção pelo *Treponema Pallidum*, logo, o quadro foi

associado definitivamente com uma reação cruzada devido ao estado gestacional da paciente.

No 4º e último padrão (Tabela 6), a principal característica foi a alta titulação do exame indireto (TNTP/VDRL), dentre todos, este foi o único cenário onde esta peculiaridade foi presenciada. O primeiro paciente registrado se tratava de um indivíduo que testou IgG positivo para Citomegalovírus, Rubivírus, Toxoplasmose e Hepatite B, além do FTA-ABS também apontar IgG positivo para Sífilis. Juntamente com os exames virais, este paciente realizou o exame de FAN, que apontou a presença de anticorpos nucleares, antinucleolares e anticorpos para placa metafásica cromossômica, mostrando a presença de uma doença autoimune não diagnosticada previamente. Devido a todos estes fatores, se torna difícil dizer com precisão uma possível causa para reação cruzada no diagnóstico, tendo em vista que tanto a presença de inúmeros anticorpos diferentes quanto os próprios para o *Treponema Pallidum*, podem ter gerado uma confusão no exame de triagem (TTP). Enquanto esta doença autoimune desconhecida provavelmente corroborou na interferência dos TNTP (SATYAPUTRA *et al*, 2021).

O segundo paciente deste último padrão também apresentou IgG positivo para um infecção viral para Herpes, este fator foi associado pela equipe médica como uma infecção recente, devido ao IgG estar demasiadamente alto, apesar do IgM negativo, além de histórico prévio para sífilis através do FTA-ABS. Neste caso, é possível tanto um falso-positivo por reação cruzada pelo Simplex Vírus, que como dito acima, é frequentemente associado na literatura a este fato, quanto um caso de infecção prévia recente que confundiu o exame de triagem.

Dentre os 4 padrões, houveram 5 pacientes (2 pacientes no 1º padrão, 1 no 2º padrão, 1 no 3º padrão e 1 no 4º padrão) que não possuíam PEP e/ou exames complementares com significância clínica, logo, pacientes que provavelmente não foram internados, ou somente se encaminharam ao hospital para realização dos exames de Sífilis por recomendação médica.

O gráfico 1 mostra em porcentagem todas as incidências encontradas nesta pesquisa, evidenciando quais foram as mais ou menos comuns. Como já era esperado a maior parte dos resultados falsos positivos foram associados a reações cruzadas com outras doenças infecciosas, principalmente infecções virais, porém em muitos casos encontrados, havia também a possibilidade da interferência ser causado pelo histórico do paciente com infecção prévia ao *Treponema Pallidum*. E para elencar se tratava-se de uma reação transitória por infecções adversas como foi trazido acima, seria necessário uma contraprova do exame de 4 a 6 meses após o resultado inicial.

A segunda maior incidência, como também já era esperado, foi associado com pacientes do sexo feminino que passavam por um estado gestacional recente, em duas destas pacientes, não foi possível descartar algum histórico do prévio ao *Treponema Pallidum*, deixando em aberto esta possibilidade. Enquanto em uma delas, o exame IgG do FTA-ABS, mostrou que a paciente nunca teve contato com a bactéria da sífilis, evidenciando a reação transitória gerada pelo processo da gravidez como traz a literatura científica citada acima.

A terceira maior incidência foram 2 casos de Neurosífilis que trouxeram grande dificuldade para o diagnóstico, devido às incongruências encontradas entre os exames séricos e líquóricos, que normalmente descartariam o quadro neurológico, todavia um estudo mostrou que não somente é possível, encontrar esta diferença, como mostrou alguns casos onde ocorreu a mesma situação.

Houve um caso cujo paciente testou IgG positivo para Citomegalovírus, Rubivírus, Toxoplasmose, Hepatite B e sífilis, além do exame de FAN detectar a presença de diversos anticorpos anti célula, evidenciando aqui uma doença autoimune até então não diagnosticada. Com todos estes fatores, não é possível afirmar se trata-se de uma reação transitória ou mesmo efeito da doença autoimune, o mais provável que seja uma associação de fatores que gere essa confusão no exame de triagem, de forma que não vale a pena sua repetição, além deste paciente ter sempre a recomendação de realizar primariamente o FTA-ABS para o diagnósticos de futuras infecções de sífilis.

Por fim, tem-se um caso associado tanto a infecção prévia pelo *Treponema Pallidum*, quanto ao seu diagnóstico de Diabetes tipo II, porém como não há confirmação científica que ligue ambas enfermidades, não é possível afirmar tal ligação.

## CONCLUSÃO

Através desta pesquisa identificou-se os principais casos que dificultam o diagnóstico da sífilis, além de perceber as limitações do exame de triagem quando em comparação ao exame padrão ouro. Apesar destas limitações, não é possível afirmar que os exames de triagem devam ser postos em desuso, uma vez que ambos podem ser muito úteis na maioria dos casos de suspeita para sífilis, além de, quando feita, uma boa anamnese pode identificar possíveis interferentes que venham a surgir antes mesmo da realização do exame. Para diminuir o número de casos como os visto nesta pesquisa, são necessários apenas dois princípios, sendo o mais efetivo, a diminuição dos casos de Sífilis através conscientização da população sobre as ISTs, e tão importante quanto a primeira, mais pesquisas voltadas para este tema, com âmbito de identificar novos fatores para os resultados falso-positivo, além de divulgar este conhecimento para os profissionais da saúde, que por sua vez possam realizar diagnósticos e tratamentos mais precisos.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Indicadores de Inconsistências de Sífilis nos Municípios Brasileiros. [Brasília]: Ministério da Saúde, [2022]. Disponível em: <http://indicadoressifilis.aids.gov.br>. Acesso em 15 mai. 2023.

GHOSN, J.; TAIWO, B.; SEEDAT, S. AUTRAN, BRIGITTE. KATLAMA, CHRISTINE. HIV. Lancet (London, England), v. 25, p. 685-697, 2018.

ISHIHARA, Y.; OKAMOTO, K.; SHIMOSAKA, H.; ONO, Y.; et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with biologically false-positive reactions with serological syphilis testing in contemporary practice: 10-year experience at a tertiary academic hospital. Sex Transm Infect., p. 397-401, 2021.

MORSHED, M.G.; SINGH A.E. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. Clin Vaccine Immunol., v. 22, p. 137-147, 2015.

NETO, P. S. RAIMUNDO. Erros de diagnóstico e terapêutico em neurosífilis: uma análise de dez anos. *Revista Brasileira de Neurologia*, v. 44, n. 2, 2008.

RATNAM, S. The laboratory diagnosis of syphilis. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* v. 16, n. 1, 2005.

SATYAPUTRA, F.; HENDRY, S.; BRADDICK, M.; SIVABALAN, P.; NORTON, R. The Laboratory Diagnosis of Syphilis. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 59, n. 10, 2021.

# Crocina de açafrão: Um potencial agente terapêutico contra o câncer de pele não melanoma

Mauricio Alves Altê<sup>1</sup>, Fernanda Rocha da Trindade<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico de Medicina na Universidade do Vale do Taquari, Lajeado, Rio Grande do Sul, Brasil;

<sup>2</sup> Docente Universidade do Vale do Taquari- Univates, Lajeado, Rio Grande do Sul, Brasil.

\*Autor correspondente: Fernanda Trindade - Docente Universidade do Vale do Taquari- Univates, Lajeado, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: fernanda.trindade@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

O câncer de pele não melanoma é um grave problema de saúde pública com incidência de carcinogênese comum na população, afetando milhões de pessoas. No Brasil, há uma estimativa de 176.930 novos casos no triênio 2020-2022. O padrão-ouro de tratamento é a cirurgia das lesões, sendo mais frequente o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular. A excisão adequada do tumor é essencial para melhorar o prognóstico e controle histopatológico no quadro clínico do paciente, tendo-se destaque a cirurgia micrográfica. Em contraste, há ainda o percentual dessas lesões voltarem e , inclusive, gerar metástases para as outras vísceras humanas (PAGUNG et al, 2023 e WANG et al, 2018). Então o crescente avanço de tecnologias imunoterápicas, não invasivas e no manejo de plantas medicinais permite outras opções terapêuticas mais eficazes e acessíveis (GOHARI, SAEIDNIA e MAHMOODABADI, 2023). Entre esses compostos, a crocina, um carotenóide presente nas flores de açafrão, tem atraído atenção devido às potenciais propriedades anticancerígenas (ALYOUSSEF; 2023).

## MÉTODOS

Os dados foram adquiridos por meio dos websites no UpToDate e no PubMed, realizando sucinta análise da literatura disponível com o emprego dos descritores “*cancer*” “*crocina*” “*saffron*” como palavras-chaves. Identificou-se 9 artigos científicos, sendo escolhidos 7 para revisão bibliográfica e possíveis alvos para desenvolvimento de fármacos/ condutas clínicas.

## RESULTADOS

A patogênese desse tipo de câncer envolve uma série de complexos mecanismos celulares e moleculares, incluindo a ativação da via *Wnt*, que desempenha um papel crucial na regulação e proliferação celular (ALYOUSSEF; 2023). O açafrão, especiaria alimentícia valiosa e usada por milênios, contém um composto chamado crocina, que demonstra ser potente em várias doenças (AWARD et al, 2023 e DAS, DAS e SAHA, 2010). Os achados dos estudos revelam que a crocina inibe de forma eficaz o gene das células cancerígenas A431 e SCL -1 da pele humana. Essa inibição é dose-dependente, com o efeito máximo observando a 1mM (WANG et al, 2018).

Ademais, a crocina também demonstrou reduzir a capacidade clonogênica das células cancerígenas, sendo a concentração de 0,8 mmol/l mais eficaz que 0,4 mmol/l (WANG et al, 2018). Por ser um carotenóide, desempenha papel crucial como antioxidante natural ao reduzir danos causados por radicais livres e espécies reativas de oxigênio (DAS, DAS e SAHA, 2010; GOHARI, SAEIDNIA e MAHMOODABADI). Ela é um componente do açafrão que atua em sinergia com outros compostos como safranal e dimetilcrocetina, além de ter sido evidenciado aplicação, inclusive, na prevenção de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer (DAS, DAS e SAHA, 2010; MZABRI, ADDI e BERRICHI, 2019).

Os resultados experimentais envolvendo a utilização do ensaio de incorporação de 5-etinil-2'- desoxiuridina (EDU) indicaram que a crocina exerce um efeito inibitório na viabilidade das células cancerígenas da pele de camundongos, o qual é dependente da concentração da substância (WANG et al, 2018). Também possui aplicação na cosmética, tendo estudos prévios demonstrando efeitos de proteção contra raios UV, redução de inflamações, eritema, antipruriginosos e de promoção da pele (GOHARI, SAEIDNIA e MAHMOODABADI; MZABRI, ADDI e BERRICHI, 2019). Na pele de camundongos ocorreu moderação de hiperqueratose e acantose, além do inibimento do crescimento tumoral (ALYOUSSEF; 2023).

## DISCUSSÃO

A revisão desse tema é para indicar novos estudos com o açafrão que tem potencial para influenciar positivamente o desenvolvimento de terapias no tratamento do câncer de pele não melanoma, especialmente no atendimento da população brasileira no SUS. Este estudo ressalta o potencial da crocina como uma abordagem terapêutica inovadora e, principalmente, da complexa interação entre os compostos naturais e os processos celulares subjacentes à patogênese do câncer (GOHARI, SAEIDNIA e MAHMOODABADI; MZABRI, ADDI e BERRICHI, 2019). Uma compreensão mais profunda desses mecanismos pode contribuir novos caminhos de tratamentos, menos invasivos e de custo acessível.

## REFERÊNCIAS

ALYOUSSEF, A. Investigation of the Ability of Crocin to Treat Skin Cancer Chemically Induced in Mice via the Inhibition of the Wnt/ $\beta$ -Catenin and Fibrotic Pathway. *Cureus*, v. 15, n. 5, p. e38596, maio 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.38596>. Acesso em: 20 ago. 2023.

AWARD, B.; HAMZA, A.A.; AL-MAKTOUM, A.; AL-SALAM, S.; AMIN A. Combining Crocin and Sorafenib Improves Their Tumor-Inhibiting Effects in a Rat Model of Diethylnitrosamine- Induced Cirrhotic-Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*, v. 15, n. 16, p. 4063, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers15164063>.

DAS, I.; DAS, S.; SAHA, T. Saffron suppresses oxidative stress in DMBA-induced skin carcinoma: A histopathological study. *Acta Histochem*, v. 112, n. 4, p. 317-27, jul. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2009.02.003>.

GOHARI, A.R.; SAEIDNIA, S; MAHMOODABADI, M. K. An overview on saffron, phytochemicals, and medicinal properties. *Pharmacogn Rev*, v. 7, n. 13, p. 61-6, 2013.

MZABRI, I.; ADDI, M.; BERRICHI, A. Traditional and Modern Uses of Saffron (*Crocus Sativus*). *Cosmetics*, v. 6, p. 63, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cosmetics6040063>.

PAGUNG, C.; SANTIAGO, E.D.; ANDRADE, J.N.; PISSOLATO, L.; SILVA JÚNIOR, C.F.D.; KORTE, R.L. Câncer de pele não melanoma: uma análise do comprometimento de margens em excisões. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, v. 38, n. 1, e0666, 2023.

WANG, G.; ZHANG, B.; WANG, Y.; HAN, S.; WANG, C. Crocin promotes apoptosis of human skin cancer cells by inhibiting the JAK/STAT pathway. *Exp Ther Med*, v. 16, n. 6, p. 5079-5084, 2018.



# Diagnóstico precoce da Síndrome dos Ovários Policísticos para a atenção primária à saúde: Uma necessidade

Ágatha Kniphoff da Cruz<sup>1</sup>, Ana Luísa Koch<sup>1</sup>, Georgia Muccillo Dexheimer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES; Lajeado; Rio Grande do Sul; Brasil.

<sup>2</sup> Docente do Curso de Medicina e Biomedicina do Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES; Lajeado; Rio Grande do Sul; Brasil.

Autor correspondente: Docente do Curso de Medicina e Biomedicina da Universidade do Vale do Taquari - UNIVATES; Lajeado; Rio Grande do Sul; Brasil. E-mail: gdexheimer@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma das endocrinopatias mais prevalentes que afetam as mulheres em idade reprodutiva, sendo a causa mais comum de infertilidade. Frequentemente se manifesta na adolescência, sendo caracterizada principalmente por disfunção ovulatória e hiperandrogenismo. Pacientes com SOP podem procurar inúmeras especialidades médicas apresentando queixas inespecíficas e heterogêneas, gerando redução de qualidade na vida desses pacientes e um impacto econômico importante para o sistema de saúde. Assim, torna-se importante o diagnóstico precoce dessa condição, para melhor manejo e controle dos sintomas (FEBRASGO, 2018; HOFFMAN *et al.*, 2014; LEGRO *et al.*, 2013; ROSENFELD *et al.*, 2016; TEEDE *et al.*, 2018; YILDIZ *et al.*, 2008).

## MÉTODOS

Para a construção desta pesquisa foram utilizadas as plataformas de base de dados PubMed e SciELO. Para o critério de seleção das bibliografias foram utilizados os termos “Epidemiology of Polycystic Ovary Syndrome, diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome, socioeconomic benefits of early diagnosis”, em português e inglês, entre anos de 2000 e 2023. Na sequência foram selecionadas as publicações mais relevantes para utilizar como base deste trabalho.

## RESULTADOS

A SOP é uma das patologias mais comuns dentre as endocrinopatias que possui prevalência de 6% a 16% dependendo da população avaliada. O critério mais amplamente utilizado no diagnóstico é o critério de Rotterdam, que evidencia a presença de pelo menos dois dos três critérios: oligo-amenorreia, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e morfologia ultrassonográfica de policistose ovariana. Nesse sentido, pode-se definir que o diagnóstico da SOP é quase sempre clínico, principalmente levando em consideração que grande parte das portadoras apresentam irregularidade menstrual e hiperandrogenismo clínico, preenchendo dois dos três critérios diagnósticos (FEBRASGO, 2018; HOFFMAN *et al.*, 2014; LEGRO *et al.*, 2013; ROSENFELD *et al.*, 2016; TEEDE *et al.*, 2018; YILDIZ *et al.*, 2008).

O histórico menstrual de oligo-amenorreia será caracterizado como a ausência de menstruação por 90 dias ou mais, ou a ocorrência de menos de 9 ciclos menstruais em um ano. A anovulação secundária a este processo gera atraso menstrual com ciclos longos, porém normal estrogênicos, já que o crescimento folicular ocorre parcialmente, por isso há oligo-amenorreia e infertilidade (FEBRASGO, 2018; HOFFMAN *et al.*, 2014; LEGRO *et al.*, 2013; ROSENFELD *et al.*, 2016; TEEDE *et al.*, 2018; YILDIZ *et al.*, 2008).

Os sinais e sintomas de hiperandrogenismo clínico ou laboratorial podem ser mais subjetivos, dependendo de cada profissional. No entanto, alguns parâmetros podem padronizar esta avaliação como, por exemplo, o Índice de Ferriman-Galleway. Trata-se de uma escala para quantificação de pelos em áreas androgênicas dependentes, com nove áreas avaliadas, sendo que cada localização pode somar 0 a 4 pontos, onde 0 corresponde à ausência completa de pelos e 4 ao crescimento acentuado de pelos terminais. Os valores considerados como hirsutismo variam entre 4-6. Um excelente parâmetro para melhor avaliar cada paciente de forma específica é observar os pelos em áreas não andrógenas dependentes, como antebraço. A quantidade de pelo presente nestas áreas deve refletir o que deve ser considerado esperado para cada paciente. Além disso, o hiperandrogenismo pode ser evidenciado pela acne/aumento de oleosidade da pele, assim como alopecia androgênica. Em pacientes sem evidência clínica de hiperandrogenismo, mas com alterações ovulatórias ou ultrassonográficas sugere-se uma análise laboratorial como testosterona sérica, androstenediona, 17-hidroxiprogesterona sérica (sugere-se medir 17-hidroxiprogesterona sérica matinal na fase folicular inicial em todas as mulheres com possível SOP para descartar hiperplasia adrenal congênita não clássica).

Em relação aos critérios ultrassonográficos; a presença de 20 ou mais folículos com diâmetro médio de 2 a 9 mm e/ou volume ovariano total maior ou igual 10cm<sup>3</sup> (exceto se houver cisto funcional, neste caso deve-se repetir o exame no ciclo seguinte), em um ou ambos os ovários (FEBRASGO, 2018; HOFFMAN *et al.*, 2014; LEGRO *et al.*, 2013; ROSENFELD *et al.*, 2016; TEEDE *et al.*, 2018; YILDIZ *et al.*, 2008).

As principais manifestações clínicas em pacientes portadoras de SOP são: disfunção menstrual (que pode variar de amenorréia, oligomenorréia até menometrorragia episódica com anemia); hiperandrogenismo (que em geral se manifesta clinicamente na forma de hirsutismo, acne e/ou alopecia androgênica); resistência insulínica (elevados níveis glicêmicos -DM tipo 2); acantose nigricante (alteração de pele caracterizada por placas aveludadas e espessas de cor marrom acinzentada que se localizam nas áreas de flexão, como parte posterior do pescoço - considerada um marcador cutâneo de resistência insulínica); dislipidemia; obesidade; síndrome metabólica (esta síndrome caracteriza-se por resistência à insulina, obesidade, dislipidemia aterogênica e hipertensão arterial); doença cardiovascular; infertilidade (infertilidade e subfertilidade são queixas frequentes em mulheres com SOP e resultam de ciclos anovulatórios) (FEBRASGO, 2018; HOFFMAN *et al.*, 2014; LEGRO *et al.*, 2013; ROSENFELD *et al.*, 2016; TEEDE *et al.*, 2018; YILDIZ *et al.*, 2008).

O diagnóstico de SOP tem implicações ao longo da vida com aumento do risco de síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 e, possivelmente, doença cardiovascular e carcinoma endometrial. Pacientes portadoras de SOP devem ser diagnosticadas de forma precoce para prevenir possíveis complicações. Considerando que o diagnóstico pode ser realizado de forma clínica e o tratamento iniciado precocemente, o impacto do manejo da SOP é ampliado para além dos benefícios da saúde do paciente, mas também para o viés socioeconômico. O foco do tratamento precoce é a antecipação das complicações, causando

uma redução de custos para a saúde. Tratamento para infertilidade, obesidade e síndrome coronariana são alguns dos possíveis eventos a serem evitados com manejo precoce; gerando melhor qualidade de vida para a paciente e fornecendo menos custos ao serviço de saúde (FEBRASGO, 2018; HOFFMAN *et al.*, 2014; LEGRO *et al.*, 2013; ROSENFELD *et al.*, 2016; TEEDE *et al.*, 2018; YILDIZ *et al.*, 2008).

## CONCLUSÃO

A partir das literaturas analisadas foi possível citar a epidemiologia e a sintomatologia; e descrever o diagnóstico disponível para SOP, destacando-se as alterações fisiológicas em decorrência da alteração hormonal, como resistência insulínica, infertilidade, dislipidemia e doença cardiovascular quando a doença não é devidamente diagnosticada e tratada. A síndrome deve ser considerada como diagnóstico em qualquer adolescente do sexo feminino com queixa de hirsutismo, acne resistente ao tratamento, irregularidade menstrual ou obesidade. Nesse sentido, para que a síndrome seja diagnosticada na atenção primária, visando uma melhor qualidade de vida para as pacientes, bem como redução de gastos para a saúde pública, é essencial que os médicos generalistas e de cada uma das especialidades tenham conhecimento sobre a patologia.

## REFERÊNCIAS

FEBRASGO, T. D. G. Manual de Orientação: Síndrome do Ovário Policístico: Síndrome do Ovário Policístico. 28. ed. São Paulo: Elsevier, 2018.

HOFFMAN *et al.*, Ginecologia de Williams: Síndrome Ovário Policístico. 2. ed. Porto Alegre: AMGH EDITORA LTDA, 2014.

LEGRO *et al.* Diagnóstico e tratamento da síndrome dos ovários policísticos: uma diretriz de prática clínica da Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab, 2013.

ROSENFELD, *et al.*, A patogênese da síndrome dos ovários policísticos (SOP): a hipótese da SOP como hiperandrogenismo ovariano funcional revisitada. Endocr Rev, 2016.

TEEDE, *et al.*, Recomendações da diretriz internacional baseada em evidências para avaliação e manejo da síndrome dos ovários policísticos. Fertil Steril, 2018.

YILDIZ, et al . Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008.

# **Distrofia muscular de Duchenne: Aspectos atuais e perspectivas de tratamento**

Gabriela Furtado de Oliveira<sup>1</sup>; Amanda Maria e Silva Coelho<sup>2</sup>; Carolina Furtado de Oliveira<sup>3</sup>, Isa Victória Cavalcanti Coelho<sup>4</sup>, Marcella Eduarda de Aguiar Tavares<sup>5</sup>, Guilherme Liberato da Silva<sup>6\*</sup>

<sup>1</sup> Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil;

<sup>2</sup> Faculdade Estácio/IDOMED, Juazeiro, Bahia, Brasil;

<sup>3</sup> Universidade Franciscana (UFN), Santa Maria, RS, Brasil;

<sup>4</sup> Centro Universitário UNIFACID IDOMED, Teresina, Piauí, Brasil;

<sup>5</sup> Universidade Federal de Minas Gerais UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil;

<sup>6</sup> Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil.

\*Autor correspondente: Guilherme Liberato da Silva - Universidade do Vale do Taquari -Univates, Lajeado, RS, Brasil. E-mail: gibaliberato@univates.br

---

## **INTRODUÇÃO**

As distrofias musculares são um grupo de distúrbios miopáticos, geralmente herdados, podendo ser resultados de defeitos em vários genes necessários para a função muscular normal sendo a fraqueza muscular é o principal sintoma (RYDER *et al.*, 2017). Entre estas, a distrofia muscular de Duchenne é causada por mutações no gene *DMD* que codifica a distrofina e, portanto, são denominadas distrofinopatias. A fraqueza progressiva é o principal sintoma, já a degeneração das fibras musculares é o processo patológico primário (MOAT *et al.*, 2013). As distrofinopatias são herdadas como traços recessivos ligados ao cromossomo X e têm características clínicas variadas que se apresentam como sinais de gravidade. No entanto, para fins de diagnóstico e tratamento, as distrofinopatias geralmente são divididas nas seguintes categorias: distrofias musculares de Duchenne (DMD) e distrofias musculares de Becker (BMD). A DMD tem maior incidência, e é mais grave do que a BMD. Ambas distrofinopatias afetam principalmente indivíduos do sexo masculino (ROMITTI *et al.*, 2015).

Em estudos da Europa e América do Norte, a incidência de DMD varia de 1 em 3.500 a 1 em 5.050 nascidos vivos do sexo masculino. Em 2010, a prevalência de DMD e BMD nos Estados Unidos foi de 1,38 por 10.000 indivíduos do sexo masculino, com idades entre 5 e 24 anos (DARRAS, 2015).

As distrofinopatias abrangem os fenótipos de DMD (grave) e BMD (leve), além de um fenótipo intermediário entre DMD e BMD e cardiomiopatia dilatada associada à DMD com pouca ou nenhuma doença clínica do músculo esquelético. A DMD está associada a sintomas clínicos mais graves e uma idade mais precoce no início da vida (MENDELL *et al.*, 2012). Embora a evidência histológica e laboratorial de uma miopatia possa ser observada desde o nascimento entre crianças do sexo masculino com DMD, o início clínico da fraqueza geralmente ocorre entre dois e três anos de idade, embora os meninos afetados geralmente andem tarde alguns casos, o início dos sintomas ocorre mais tarde. A criança afetada, portanto, apresenta dificuldades em correr, pular e subir degraus. Uma marcha bamboleante incomum, lordose lombar e aumento da panturrilha são geralmente observados (MENDELL *et al.*, 2012).

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada a partir das bases de dados contidas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, buscando artigos em língua inglesa e portuguesa. Dos 491 artigos identificados inicialmente, 34 foram selecionados para serem analisados na forma de texto completo. Destes, 23 foram excluídos por não se relacionarem ao objetivo e à temática da revisão, durante o período de 2018 a 2023 se adequam à temática, sendo utilizados 11 estudos para revisão de literatura.

Além disso, foram destacados os respectivos caracteres nos critérios de pesquisa e de inclusão: “Distrofia muscular de Duchenne”, “Duchenne’s Muscular Dystrophy”, “therapy”, “treatment”, “tratamentos”, “cuidados”. A partir disso, foi utilizado um operador booleano AND usado como fonte de inclusão de determinados trabalhos, por meio dos descritores selecionados para delimitar a produção bibliográfica.

Os estudos excluídos foram artigos com duplicações nas bases de dados selecionadas e que não abrangeram a temática do estudo. Os estudos foram analisados por meio de leitura e, posteriormente, realizou-se uma categorização para uma leitura exploratória e abrangente.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dessa forma, 11 artigos foram incluídos para síntese qualitativa (Quadro 1).

Quadro 1. Distribuição dos artigos por autor (es) e ano de publicação, metodologia, resultado e conclusão (2018-2023).

| AUTORES E ANO                  | METODOLOGIA  | PRINCIPAIS RESULTADOS  | CONCLUSÕES   |
|--------------------------------|--|--|--|
| Heutinck <i>et al.</i> , 2021  | Estudo transversal que aplicou questionário entre pacientes holandeses com DMD e cuidadores sobre o estado funcional e de saúde dos pacientes. | Oitenta e quatro participantes completaram o questionário e a maioria atendeu às frequências de visita recomendadas a um especialista neuromuscular e cardiologista. A adesão foi abaixo do ideal para avaliações respiratórias na fase não ambulatorial, monitoramento de efeitos colaterais do uso de corticosteróides e avaliações neuromusculares. | Países como a Holanda, que trabalham de acordo com um sistema de cuidados compartilhados, exigem uma comunicação fácil e de baixo limiar. Na Holanda, o <i>Duchenne Centre Netherlands</i> tem o papel de coordenação. |
| Kern <i>et al.</i> , 2020      | Experimental. Avaliação dos dados basais de órteses de 187 meninos participantes de um ensaio clínico internacional multicêntrico.             | Foram recomendadas para 54% dos meninos, com AFOs estáticas noturnas e AFOs dinâmicas noturnas utilizadas em 94% e 6% desses meninos, respectivamente. AFOs diurnas estáticas foram recomendadas para 3 meninos.   | O acompanhamento de longo prazo dos meninos pode permitir a avaliação dos efeitos do uso de AFO.   |
| Fortes <i>et al.</i> , 2018    | Realizada revisão de literatura com busca sistemática nas bases Pubmed e a BIREME, entre os anos de 2009 e 2016.                               | Após a cuidadosa leitura e coleta de informações, foi concluído que apesar dos vários trabalhos posteriores ao consenso, as recomendações ali contidas permanecem atuais, mas há potenciais acréscimos que deveriam ser considerados em uma nova reunião de consenso.  | Atenção especial deve ser dada ao aspecto da promoção de qualidade de vida e às novas terapêuticas propostas, atualmente ainda sem força de recomendação na literatura.  |
| Ifthikhar <i>et al.</i> , 2021 | Revisão de literatura que discute as opções terapêuticas atuais e emergentes para pacientes com DMD e SMA.                                     | A DMD é causada por mutações no gene da distrofina resultando em perda muscular crítica, com insuficiência cardíaca ou respiratória aos 30 anos. A falta da proteína distrofina é a principal causa de degeneração do músculo esquelético e cardíaco.  | Terapias medicamentosas, incluindo injetáveis, como onasemnogene abeparvovec-xioi, nusinersen e uma solução oral, risdiplam, são medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento da SMA.                             |

| AUTORES E ANO                  | METODOLOGIA   | PRINCIPAIS RESULTADOS  | CONCLUSÕES   |
|--------------------------------|---|--|--|
| Landfeldt <i>et al.</i> , 2020 | Revisão sistemática e meta-análise, com pesquisa na MEDLINE, CINAHL, Embase, PsycINFO e Web of Science, relatando resultados de expectativa de vida em DMD.       | A expectativa média de vida com suporte ventilatório, introduzida na maioria dos locais na década de 1990, variou entre 21,0 e 39,6 anos (mediana agrupada: 29,9 anos, 26,5-30,8; mediana agrupada ponderada: 31,8 anos, 29,3-36,2). O risco de viés teve pouco impacto nos resultados agrupados.  | A expectativa média de vida ao nascer na DMD parece ter melhorado consideravelmente nas últimas décadas. Com os padrões atuais de tratamento, muitos pacientes com DMD podem agora esperar viver até a quarta década de vida.                              |
| Datta; Ghosh, 2020             | Artigo de revisão dos avanços recentes no desenvolvimento de novos tratamentos e biomarcadores no campo das distrofias musculares.                                | O panorama terapêutico das distrofias musculares mudou com o desenvolvimento de novos tratamentos aprovados para a distrofia muscular de Duchenne (DMD), a distrofia muscular mais comum e grave. Isso abriu caminho para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas não apenas para a DMD, mas também para outras distrofias musculares.   | Os genes responsáveis pela maioria das distrofias musculares são conhecidos e o diagnóstico precoce é possível com reconhecimento clínico adequado e testes genéticos avançados.   |
| Ward; Weber, 2019              | Revisão sobre terapia com glicocorticóides.   | A puberdade tardia deve ser tratada de maneira adequada à idade, com inúmeras opções disponíveis para reposição de esteróides sexuais. O comprometimento do crescimento, no entanto, é uma complicação mais desafiadora da DMD tratada com glicocorticóides, que provavelmente é melhor abordada por meio de terapias de preservação do crescimento que visam a distrofinopatia.                 | O momento ideal de indução puberal para aqueles com maturação física atrasada, o parente benefícios e riscos da terapia de promoção do crescimento para atenuar a baixa estatura induzida por glicocorticóides e a prevenção de primeiras fraturas na DMD. |
| Jumah <i>et al.</i> , 2019     | Trabalho experimental. Um grupo de especialistas reuniu-se para discutir o diagnóstico e tratamento da DMD na região MENA, com uma lista de declarações práticas. | O manejo da DMD deve ser uma abordagem multidisciplinar. No entanto, poucos hospitais terciários na região são atualmente capazes de fornecer todo o espectro de especialidades médicas e serviços necessários aos pacientes com DMD.  | Programas de educação geral sobre sinais e sintomas precoces, encaminhamento padronizado e via de diagnóstico, registros de pacientes e grupos de apoio melhorarão significativamente o manejo da doença.  |
| Porteous <i>et al.</i> , 2021  | Revisão integrativa com uso de bancos de dados eletrônicos foram pesquisados para publicações de pesquisa entre 2010 e 2020.                                      | O impacto sobre os pais que cuidam de uma criança com DMD afetou todos os aspectos de suas vidas, mudou ao longo do tempo e teve pontos de pico de estresse identificáveis. As necessidades não atendidas de informações e apoio dos pais deixaram os pais lutando em seu papel.   | Os avanços médicos mudaram o panorama do atendimento e permitiram que os pais tornar-se mais aspiracional no planejamento para o futuro. O advento do novo revolucionário terapias medicamentosas devem trazer impactos dramáticos para as famílias.       |
| Leigh <i>et al.</i> , 2018     | Revisão de literatura da distrofia muscular de Duchenne.  | Os glicocorticóides prolongam a deambulação, mas seus efeitos colaterais são significativos. Terapias em investigação emergentes surgiram na última década e foram rapidamente testadas em ensaios clínicos. Estratégias específicas de genes incluem leitura sem sentido, salto de exon, edição de genes, modulação de utrofina e substituição de genes.  | A triagem neonatal pode ser usada para melhorar significativamente o diagnóstico precoce, especialmente para terapias específicas de genes.  |
| Timpani <i>et al.</i> , 2020   | Estudo experimental com macho de três semanas de idade (cepa normal de tipo selvagem; CON) e Camundongos C57Bl/10mdx  | Camundongos controle positivo para distrofina (C57Bl/10) e mdx com deficiência de distrofina foram tratados com AAS (3000 µg.mL <sup>-1</sup> ) na água potável. Após o período de tratamento de 8 semanas, o metabolismo, a densidade mitocondrial, a viabilidade e a produção de superóxido (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> ), bem como a histopatologia do músculo esquelético, foram avaliados. | o AAS reduziu o O <sub>2</sub> mitocondrial ▣ produção, melhorou o densidade e viabilidade do pool mitocondrial e melhorou a assinatura metabólica geral do mdx distrófico músculo esquelético.  |

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética rara e progressiva causada por uma mutação no gene que codifica a proteína distrofina e afeta as fibras musculares, levando à perda de marcha e morte geralmente por complicações cardiorrespiratórias. Não há tratamento curativo para a doença, mas abordagens

terapêuticas e de suporte podem melhorar a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes. A presente revisão teve como objetivo avaliar aspectos atuais e perspectivas de tratamento da DMD, que envolve não somente o uso de medicamentos, mas o acompanhamento multidisciplinar, incluindo apoio psicológico.

Buscou-se revisar os novos tratamentos que estão sendo desenvolvidos, bem como as estratégias terapêuticas que já são amplamente utilizadas na DMD. Corticosteroides orais, como a prednisona ou deflazacorte, são utilizados em todos os pacientes com DMD em fase inicial (DATTA; GHOSH, 2020.) e são considerados o padrão-ouro no tratamento. Essas medicações prolongam a deambulação e apresentam benefícios para a função cardiopulmonar. No entanto, apresentam importantes efeitos colaterais como o ganho de peso, aparência cushingóide, osteoporose e atraso puberal. Conforme Heutinck *et al.*, 52,4% dos pacientes referiram uso de corticosteróides, sendo a maior parte deles em regime intermitente (97,6%), os maiores motivos para interrupção da corticoterapia foram a perda da deambulação e efeitos colaterais.

Na DMD deve manter-se um acompanhamento de perto da saúde óssea, tendo em vista a prevalência de fraturas nesse grupo. Recomenda-se radiografias regulares da coluna toracolombar a partir do diagnóstico ou início do tratamento com corticosteróides e a prescrição de bisfosfonatos deve ser avaliada com um especialista (WARD; WEBER, 2019.) Além disso, Jumah *et al.*, relata que pode ser necessário mudanças sobre a dieta (possivelmente através de alimentação por sonda), prevenir e tratar problemas ósseos e lidar com complicações decorrentes do uso prolongado de corticosteróides, além de oferecer suporte psicossocial.

Numerosas estratégias de tratamento têm sido investigadas nos últimos anos, como a terapia gênica, que busca gerar uma proteína funcional ou parcialmente funcional na DMD. Algumas das abordagens estudadas são o aumento da expressão de utrofina, um análogo com potencial para substituir a distrofina perdida por utrofina e a inibição da via da miostatina, abordagem terapêutica de fortalecimento muscular através do bloqueio da miostatina, aumentando a massa muscular e reduzindo a fibrose (LEIGH *et al.*, 2018.) A terapia gênica oferece potencial de tratamento no DMD ao buscar restaurar a produção normal da distrofina, no entanto os tratamentos aprovados pela FDA para DMD não são aplicáveis a todos os pacientes devido às diferenças nas mutações com o gene DMD (IFTIKHAR *et al.*, 2021). Além de novas terapêuticas, é necessário a intervenção precoce na doença, triagem neonatal pode auxiliar no diagnóstico inicial e estender a sobrevida na DMD. Aspectos psicossociais também devem ser analisados na DMD, tendo em vista os desafios enfrentados no cuidado, como a dificuldade de adesão às consultas de acompanhamento, o acesso às medicações e o desconhecimento do paciente e dos cuidadores sobre a doença.

A Distrofia Muscular de Duchenne é uma doença genética de origem recessiva ligada ao cromossomo X e acomete o sexo masculino. Dessa forma, ao longo deste trabalho tentou-se expor os principais aspectos atuais e as medidas de tratamento dessa patologia, como: o diagnóstico precoce através da triagem neonatal é de suma importância, principalmente para realização de terapias específicas de genes e terapias medicamentosas como onasemnogene abeparvovec-xioi, nusinersen (injetáveis) e risdiplam (solução oral) são aprovados pela FDA para o tratamento de SMA.

Assim, o portador dessa doença necessita de atenção especial e, também, receber orientações de profissionais qualificados, de equipe multiprofissional, para que os mesmos possam avaliar e acompanhar as limitações do paciente. Portanto é preciso reconhecer

que dentre as formas de tratamento, um profissional psicólogo na família tem, também, importância, pois se a família estiver preparada, poderá dar suporte necessário para o portador.

## REFERÊNCIAS

- DARRAS, B.T.; MENACHE-STRONINKI C.C.; HINTON V.; KUNKEL L.M. Distrofinopatias. In: Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence: A Clinician's Approach, 2ª ed. Academic Press, San Diego, p. 551, 2015.
- DATTA, N.; GHOSH, P.. Update on Muscular Dystrophies with Focus on Novel Treatments and Biomarkers. *Curr Neurol Neurosci Rep*, v. 20, n. 6, 2020.
- FORTES, C.; KOILLER, L.; ARAÚJO, A. Cuidados com a pessoa com distrofia muscular de Duchenne: revisando as recomendações. *Rev. bras. neurol*, v. 54, n. 2, p. 5-13, 2018.
- HEUTINCK L. et al. Compliance to DMD Care Considerations in the Netherlands. *J Neuromuscul Dis*, v. 8, n. 6, p. 927-938, 2021.
- IFTIKHAR, M. et al. Current and emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Pharmacol Ther*, 2021.
- JUMAH, M. et al. Current management of Duchenne muscular dystrophy in the Middle East: expert report. *Neurodegener Dis Manag*, v. 9, n. 3, p. 123-133, 2019.
- KERN, V. et al. Ankle bracing practices in ambulatory, corticosteroid-naive boys with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve*, v. 61, n.1, p. 52-57, 2020.
- LANDFELDT, E. et al. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, v. 35, n. 7, p. 643-653, 2020.
- LEIGH, F. et al. Neurology Care, Diagnostics, and Emerging Therapies of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatrics*, v. 142, 2018.
- MENDELL, J.R.; SHILLING, C.; LESLIE, N.D.; et al. Caminho baseado em evidências para triagem neonatal para distrofia muscular de Duchenne. *Ann Neurol*, v. 71, 2013.
- MOAT, S.J.; BRADLEY, D.M.; SALMON, R.; et al. Triagem de sangue em recém-nascidos para distrofia muscular de Duchenne: 21 anos de experiência no País de Gales (Reino Unido). *Eur J Hum Genet*, v. 21, 2013.
- PORTEOUS, D.; DAVIES, B.; ENGLISH, C.; ATKINSON, J.. An Integrative Review Exploring Psycho-Social Impacts and Therapeutic Interventions for Parent Caregivers of Young People Living with Duchenne's Muscular Dystrophy. *Children (Basel)*, v. 8, n. 3, 2021.



RYDER, S. et al. O fardo, epidemiologia, custos e tratamento da distrofia muscular de Duchenne: uma revisão de evidências. *Orphanet J Rare Dis*, v. 12, 2017.

ROMITTI, P. et al. Prevalência de distrofias musculares de Duchenne e Becker nos Estados Unidos. *Pediatria*, v. 135, 2015.

TIMPANI, C. et al. Adenylosuccinic acid therapy ameliorates murine Duchenne Muscular Dystrophy. *Sci Rep*, v. 10, n. 1, 2020.

WARD, L.; WEBER, D.. Growth, pubertal development, and skeletal health in boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, v. 26, n. 1, p. 39-48, 2019.

# Doença de Parkinson: Além das manifestações motoras

Pedro Fagundes Zanolla<sup>1</sup>, Manoela Pasini<sup>2</sup>, Guilherme Liberato da Silva<sup>3</sup>, Fernanda Majolo<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Curso de Medicina, Ciências Médicas, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado/RS;

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia - PPGBiotec, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil;

<sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - PPGCM, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado/RS.

\*Autor correspondente: Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - PPGCM, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado/RS. E-mail: fmajolo@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa que atinge principalmente a produção de dopamina nos neurônios da substância nigra. Conhecida desde 1817, a doença é marcada por um estereótipo já bem assentado no saber popular fazendo com que, muitas vezes, até mesmo profissionais da saúde sejam vítimas de uma análise induzida por esse estereótipo. Se espera do paciente as manifestações motoras típicas do imaginário popular da doença: tremores, má postura, rigidez, bradicinesia (SVEINBJORNSDOTTIR, 2016). Porém hoje sabe-se que Parkinson é uma doença neurológica complexa de manifestações que vão muito além de sintomas motores (SCHAPIRA *et al.*, 2017). Além disso, tais manifestações não motoras muitas vezes precedem manifestações motoras tornando-as cruciais para o diagnóstico precoce da doença.

## MÉTODOS

Nesta revisão de literatura, as buscas foram realizadas no PubMed e SCIELO, em inglês, português, espanhol. Por se tratar de uma revisão integrativa, não houve restrição aos critérios de seleção, como por exemplo, ano de publicação. O enfoque foi a doença de Parkinson (DP), sendo assim, foram selecionadas publicações que contemplavam a temática: sintomas, manejo hospitalar, manejo clínico, sintomas não-motores, manifestações não-dopaminérgicas.

## DESENVOLVIMENTO

### Depressão

A manifestação não-motora mais comum da DP, sendo também uma das mais frequentemente não diagnosticadas até o aparecimento de outros sintomas típicos, é a depressão. Por muitos anos acreditava-se que as relações epidemiológicas estabelecidas entre a DP e a depressão eram fruto da condição debilitante da qualidade de vida inerente à DP, porém um olhar mais aprofundado apontava para uma relação ainda mais intrínseca entre as duas condições. Apesar da degeneração dos neurônios dopaminérgicos e dos corpos de Lewy serem o padrão de lesão mais associados a DP, atualmente já sabe-se que as lesões da doença se estendem muito além, incluindo perdas discretas de neurônios

adrenérgicos e serotoninérgicos que juntos estão extremamente relacionados a regulação do humor (MARSH 2013).

Outro fator crucial sobre a depressão em pacientes afligidos por DP é o manejo com fármacos que exige uma atenção extra devido às especificidades da DP. Por exemplo, a classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), uma escolha de tratamento muito comum para depressão, exige atenção devido ao risco de exacerbação dos sintomas motores da DP ou até mesmo desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica como um possível efeito colateral (SEPPI *et al.*, 2019). Apesar disso o uso dos ISRS e outras classes de medicamentos não é contra indicada e é considerada segura, mas cabe ao profissional uma análise e manejo dos risco e benefícios levando em conta a DP e os outros fármacos em uso (DELL'AGNELLO *et al.*, 2001).

O acompanhamento psicoterapêutico também é uma abordagem efetiva e especialmente segura, considerando os efeitos colaterais específicos da DP na abordagem farmacológica. Há uma boa base de dados, que embora não específicos de pacientes afligidos por DP, demonstram a efetividade da psicoterapia no tratamento dos sintomas de depressão sendo essa concomitante ou não com o tratamento farmacológico. Além do mais, o papel do terapeuta também pode ser especialmente importante na relação do paciente com seus familiares e/ou cuidadores, algo de suma importância em doenças neurodegenerativas em geral (ZAROTTI *et al.*, 2021).

## **Ansiedade**

Podendo ser um sintoma concomitante da depressão ou mesmo um efeito colateral do uso de fármacos dopaminérgicos, a ansiedade é outro dos sintomas não-motores mais comuns da DP apresentando uma prevalência de 31% (BROEN *et al.*, 2016). E, assim como a depressão, também é um dos sintomas que mais comumente passam despercebidos quando antecedem as manifestações motoras da doença.

É importante notar que devido a ansiedade ser um efeito colateral relativamente comum dos medicamentos utilizados para DP e da acatisia (um dos sintomas mais comuns da DP) ser apresentar um quadro semelhante às manifestações mais comuns de ansiedade se torna especialmente difícil a condução de estudos e a avaliação clínica da ansiedade em pacientes com DP. Apesar disso, já foi observado que a dopamina, neurotransmissor especialmente afetado na DP, tem uma relação direta com a modulação de medo e ansiedade (estando especialmente relacionada com o condicionamento destes), algo que anteriormente costumava ser quase que exclusivamente atribuído ao neurotransmissor serotonina. Além disso, os sintomas de ansiedade, assim como os de depressão, costumam aparecer antes das manifestações motoras em pacientes com DP, o que ajuda a excluir a possibilidade de que estes sejam induzidos pelas condições socioambientais afetadas pela doença ou por efeitos adversos dos medicamentos (RICHARD, 2005).

O manejo da ansiedade em pacientes com DP utilizando psicoterapia e abordagens farmacológicas mostra bons resultados. Deve-se novamente ter um cuidado e manejo de riscos especialmente atento quando se trata de abordagens farmacológicas devido às interações medicamentosas e a própria interação dos ISRS com o quadro da doença. O canabidiol também tem se mostrado uma opção de medicamento promissor para ansiedade de pacientes com DP (FARIA *et al.*, 2020).

## Comprometimento Cognitivo

Devido a alta incidência na população afetada ser concomitante para diversas doenças não é incomum vermos a DP coexistir com as formas mais comuns de demência como a doença de Alzheimer e a demência pré-frontal, porém o comprometimento cognitivo em si já é considerado parte do quadro da DP. O grau de comprometimento cognitivo pode variar de alterações leves até às mais severas. Os mecanismos pelos quais a DP causa a degeneração cognitiva ainda estão sendo estudados, mas estudos recentes mostram que a perda de receptores dopaminérgicos e denervação na região da ínsula causada pela DP está correlacionada com perda de função executiva (FANG *et al.*, 2020)

Ainda carecem opções de tratamento específicas para os danos cognitivos da DP e as opções convencionais que focam nos sintomas motores parecem ter pouco efeito sobre os sintomas não-motores (WILLIAMS-GRAY *et al.*, 2013).

## Psicose

Sintomas psicóticos já são esperados na DP, especialmente nos estágios avançados da doença onde estima-se que cerca de 75% dos pacientes são afligidos por alucinações estas são consideradas uma das condições mais debilitantes da doença e uma das maiores causas da institucionalização dos pacientes (WEIL *et al.*, 2020). Acredita-se que, talvez até mais que a própria doença, o tratamento farmacológico desta seja o provável culpado destes sintomas na maioria dos pacientes (ECKER *et al.*, 2009).

Os fármacos mais comumente utilizados, agonistas dopaminérgicos, têm sintomas psicóticos como um efeito adverso já conhecido e já esperado. Além disso, nas próprias lesões da DP já foram identificados padrões associados a pacientes que apresentaram alucinações, o sintoma psicótico mais comum na DP, dentre esses padrões ressalta-se a perda da massa branca na região posterior do tálamo. Sendo assim, a associação dos sintomas psicóticos com a progressão dos sintomas típicos da doença pode estar tanto associada com a natureza progressiva das lesões da DP quanto ao uso mais intenso de fármacos que acompanha a exacerbação dos sintomas típicos (ZAHODNE *et al.*, 2010).

Infelizmente para a maioria dos pacientes a interrupção do tratamento farmacológico não é uma possibilidade, além disso, a dificuldade de definir a causa dos efeitos psicóticos como um efeito adverso da medicação ou parte da progressão da doença torna a avaliação de risco benefício complexa e muitas vezes inviável. Como a DP raramente é tratada com o uso de um só fármaco, por isso uma abordagem recomendada é a redução ou interrupção do uso de fármacos específicos acompanhando a avaliação clínica do paciente em resposta. Os fármacos selecionados para essa abordagem devem ser tanto baseados na resposta do paciente quanto na efetividade do fármaco, por exemplo, recomenda-se que a Levodopa seja sempre o último fármaco a ser considerada redução ou interrupção devida à sua alta efetividade na DP (CÁNOVAS *et al.*, 2014).

## Insônia e distúrbios do sono

A insônia na DP pode estar tanto associada com os sintomas motores e autonômicos da doença como os tremores, noctúria, rinorreia, que por si só já atrapalham o sono do paciente, quanto com o próprio padrão de lesão da DP que afetam a regulação do ciclo circadiano devido a redução nos níveis de dopamina (LODDO *et al.*, 2017). É válido ressaltar

que, assim como a maioria dos sintomas não-motores da DP, a ação direta das alterações na dopamina no ciclo circadiano, e por consequência no sono do paciente, costumam preceder a manifestação dos sintomas motores típicos da DP. Além da insônia em si, distúrbios do sono são comuns acompanhando ou não a insônia sendo a sonolência diurna a manifestação mais comum (KNIE *et al.*, 2011).

O tratamento para as distúrbios do sono novamente deve levar em conta as interações medicamentosas com os fármacos usados para tratamento da DP, além das nuances da própria DP em resposta a fármacos específicos. Todavia, o prognóstico para o tratamento farmacológico com os medicamentos típicos como o zolpidem é positivo, não apresentando efeitos adversos fora do esperado. Abordagens terapêuticas como a higiene do sono, terapia comportamental também demonstram boa efetividade principalmente quando a insônia é concomitante a depressão ou ansiedade (ZHU *et al.*, 2016). Além disso, abordar as causas indiretas da insônia como as vindas de outros sintomas da própria DP também podem encaminhar para uma abordagem indireta do tratamento da insônia (LODDO *et al.*, 2017).

## CONCLUSÃO

Estima-se que os sintomas não motores são um fator silencioso envolvido em parte considerável da morbidade na DP, além de uma das primeiras manifestações clínicas da doença. Dentre essas manifestações destacam-se os distúrbios do sono e alterações de humor que com frequência tendem a ser atribuídos a quadros como o de transtorno depressivo maior (TDM). Sabendo disso, é necessário considerar um diagnóstico alternativo para esses sintomas em pacientes que possuem um histórico ou se encontram em um grupo de risco da DP. Além disso, o próprio TDM muitas vezes é parte do quadro da própria DP. Disfunções do sistema nervoso autônomo também são manifestações clínicas frequentes no quadro inicial da DP, apresentando sintomas que muitas vezes escapam do diagnóstico, principalmente em pacientes idosos, onde tais manifestações podem ser atribuídas a ocorrências naturais do envelhecimento. Dentre esses sintomas se encontram alterações gastrointestinais, sudorese excessiva e disfunções eréteis (CHEN *et al.*, 2020).

Manifestações não motoras da DP não só são um marcador crucial para o diagnóstico precoce da doença, permitindo muitas vezes um tratamento mais efetivo, mas também são muitas vezes fatores principais na perda de qualidade de vida do paciente. Dados do DataSUS/TabNet apontam que desde 2016 a DP tem se mantido como o quarto maior motivo de hospitalização entre as doenças do sistema nervoso central, assim o diagnóstico precoce e o tratamento efetivo são pautas essenciais para os próximos anos e a chave para isso pode se encontrar numa melhor avaliação de manifestações não motoras da doença.

## REFERÊNCIAS

MARSH, L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, v. 13, n. 12, p. 409, 2013. doi: 10.1007/s11910-013-0409-5.

SEPPI, K.; RAY CHAUDHURI, K.; COELHO, M.; FOX, S.H.; KATZENSCHLAGER, R.; *et al.* Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019 Feb;34(2):180-198. doi: 10.1002/mds.27602. Epub 2019 Jan 17. Erratum in: *Mov Disord.*, v. 34, n. 5, p. 765, 2019.

RICHARD, I.H. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol.*, v. 96, p. 42-55, 2005.

de FARIA, S.M.; de MORAIS FABRÍCIO D. TUMAS V. CASTRO, P.C.; PONTI M.A.; HALLAK, J.E.; ZUARDI, A.W.; CRIPPA, J.A.S.; CHAGAS, M.H.N. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *J Psychopharmacol.*, v. 34, n. 2, p. 189-196, 2020. doi: 10.1177/0269881119895536. Epub 2020 Jan 7.

ZESIEWICZ, T.A.; SULLIVAN, K.L.; ARNULF, I.; CHAUDHURI, K.R.; MORGAN, J.C.; GRONSETH, G.S.; MIYASAKI, J.; IVERSON, D.J.; WEINER, W.J. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.*, v. 16, n. 74, p. 924-31, 2010. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d55f24.

SEPPI, K.; RAY CHAUDHURI, K.; COELHO, M.; *et al.* Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019 Feb;34(2):180-198. doi: 10.1002/mds.27602. Epub 2019 Jan 17. Erratum in: *Mov Disord.* 2019 May;34(5):765.

BARONE, P.; ANTONINI, A.; COLOSIMO, C.; MARCONI, R.; *et al.* The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, v. 15, n. 24(11), p. 1641-9, 2009. doi: 10.1002/mds.22643.

TOLOSA, E.; GARRIDO, A.; SCHOLZ, S.W.; POEWE, W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, v. 20, n. 5, p. 385-397, 2021. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2.

CHURCH, F.C. Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*, v. 11, n. 4, p. 612, 2021. doi: 10.3390/biom11040612.

FANG, C, L. L.; MAO, S.; DONG, H.; LIU, B. Cognition Deficits in Parkinson's Disease: Mechanisms and Treatment. *Parkinsons Dis.*, v. 24, p. 2076942, 2020. doi: 10.1155/2020/2076942.

WEIL, R.S.; REEVES, S. Hallucinations in Parkinson's disease: new insights into mechanisms and treatments. *Adv Clin Neurosci Rehabil.*, v. 13, n. 19, p. 4, ONNS5189, 2020. doi: 10.47795/ONNS5189.

LODDO, G.; CALANDRA-BUONAURA, G.; SAMBATI, L.; GIANNINI, G.; CECERE, A.; CORTELLI, P.; PROVINI, F. The Treatment of Sleep Disorders in Parkinson's Disease: From Research to Clinical Practice. *Front Neurol.*, v. 16, n. 8, p. 42, 2017. doi: 10.3389/fneur.2017.00042.

ALONSO CÁNOVAS, A.; LUQUIN PIUDO, R.; GARCÍA RUIZ-ESPIGA, P.; BURGUERA, J.A., *et al.* Dopaminergic agonists in Parkinson's disease. *Neurologia*, v. 29, n. 4, p. 230-41, 2014. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2011.04.012.

LODDO, G.; CALANDRA-BUONAURA, G.; SAMBATI, L., *et al.* The Treatment of Sleep Disorders in Parkinson's Disease: From Research to Clinical Practice. *Front Neurol.*, v. 16, n. 8, p. 42, 2017. doi: 10.3389/fneur.2017.00042.

ZHU, K.; van HILTEN, J.J.; MARINUS, J. The course of insomnia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.*, v. 33, p. 51-57, 2016. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.09.010.

ZAROTTI, N.; ECCLES, F.J.R.; FOLEY, J.A.; PAGET, A.; GUNN, S.; LEROI, I.; SIMPSON, J. Psychological interventions for people with Parkinson's disease in the early 2020s: Where do we stand? *Psychol Psychother.*, v. 94, n. 3, p. 760-797, 2021. doi: 10.1111/papt.12321.

DELL'AGNELLO, G. CERAVOLO, R., NUTI, A.; BELLINI, G.; PICCINNI, A.; D'AVINO, C.; DELL'OSSO, L.; BONUCCELLI, U. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: evidence from an open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol.*, v. 24, n. 4, p. 221-7, 2001. doi: 10.1097/00002826-200107000-00005.

CHEN, Z.; LI, G.; LIU, J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis.*, v. 134, p. 104700, 2020. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104700.

KNIE, B.; MITRA, M.T.; LOGISHETTY, K.; CHAUDHURI, K.R.. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs.*, v. 25, n. 3, p. 203-12, 2011. doi: 10.2165/11539720-000000000-00000.

ECKER, D.; UNRATH, A.; KASSUBEK, J.; SABOLEK, M. Dopamine Agonists and their risk to induce psychotic episodes in Parkinson's disease: a case-control study. *BMC Neurol.*, v. 10, n. 9, p. 23, 2009. doi: 10.1186/1471-2377-9-23.

ZAHODNE, L.B.; FERNANDEZ, H.H. Parkinson's psychosis. *Curr Treat Options Neurol.*, v. 12, n. 3, p. 200-11, 2010. doi: 10.1007/s11940-010-0072-y.

SVEINBJORNSDOTTIR, S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem.*, v. 139, n. 1, p. 318-324, 2016. doi: 10.1111/jnc.13691. Epub 2016 Jul 11.

SCHAPIRA, A.H.V.; CHAUDHURI, K.R.; JENNER, P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017 Jul;18(7):435-450. doi: 10.1038/nrn.2017.62. Epub 2017 Jun 8. Erratum in: *Nat Rev Neurosci.*, v. 18, n. 8, p. 509, 2017.

WILLIAMS-GRAY, C.H.; MASON, S.L.; EVANS, J.R.; FOLTYNIE, T.; BRAYNE, C.; ROBBINS, T.W.; BARKER, R.A. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 84, n. 11, p. 1258-64, 2013. doi: 10.1136/jnnp-2013-305277.



# Doenças neurodegenerativas no Brasil: Revisão integrativa

Renato Luís Pessôa<sup>1</sup>, Pedro Fagundes Zanolla<sup>1</sup>, Manoela Pasini<sup>2</sup>, Guilherme Liberato da Silva<sup>3</sup>,  
Fernanda Majolo<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Curso de Medicina, Ciências Médicas, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS;

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia - PPGBiotech, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS;

<sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - PPGCM, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS.

\*Autor correspondente: Fernanda Majolo - Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - PPGCM, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado/RS. E-mail: fmajolo@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento está relacionado às alterações biológicas que ocorrem ao longo do tempo nas células, nos tecidos e nos órgãos, e este inicia no nascimento do indivíduo e sussa com a morte. Da mesma forma, a senescência, está relacionada a um período de mudanças envolvidas com a passagem do tempo que causam efeitos deletérios no organismo, presente em todos os tecidos e órgãos. Logo, a senescência afeta a fisiologia do organismo impactando a capacidade funcional do indivíduo, tornando-o mais suscetível às doenças crônicas (TEIXEIRA & GUARIENTO, 2010).

De acordo com os primeiros estudos envolvendo senescência celular *in vivo*, pode-se destacar dois principais achados: o aumento progressivo da quantidade de células senescentes ao longo do envelhecimento e uma potencial correlação entre os processos de senescência prematura e o desenvolvimento de doenças relacionadas ao envelhecimento (RODIER & CAMPISI, 2011; BELTRAMI *et al.* 2011; ESTEIREIRO, 2013). A investigação das relações entre senescência, envelhecimento e doenças neurológicas não apenas amplia o conhecimento sobre os mecanismos subjacentes a essas doenças complexas, mas também pode abrir portas para estratégias de intervenção e tratamento inovadoras. Desta forma, o presente capítulo tem por objetivo resumir as principais características das doenças neurológicas com foco na Doença de Alzheimer, Parkinson, Huntington, Demência Frontotemporal e Esclerose Lateral Amiotrófica.

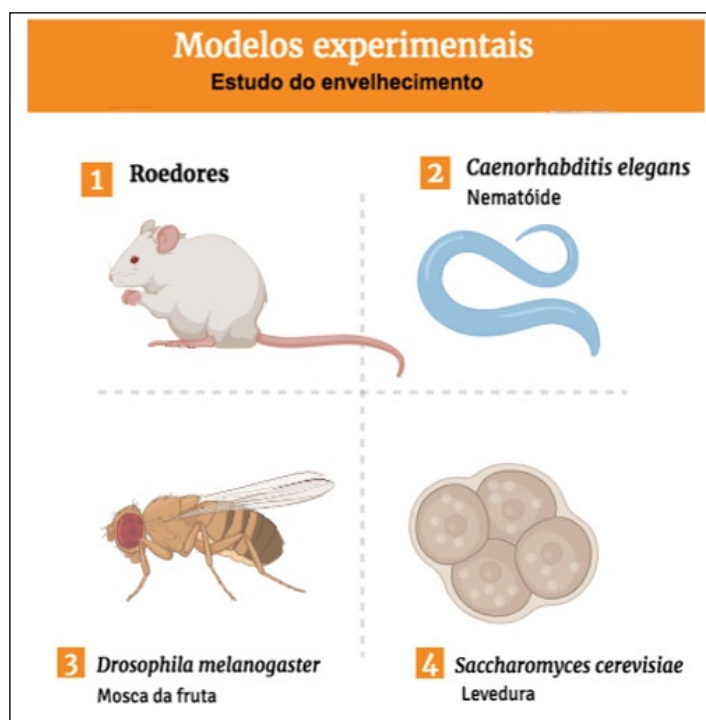
## MÉTODOS

Nesta revisão de literatura, as buscas foram realizadas no Google Scholar, PubMed e SCIELO, em inglês, português e espanhol. Foram selecionadas publicações que contemplavam a temática das doenças neurológicas, mais especificamente: Doença de Alzheimer, Parkinson, Huntington, Demência Frontotemporal e Esclerose Lateral Amiotrófica. Dados como incidência no Brasil, sintomas e tratamento serão discutidas ao longo do capítulo. Por se tratar de uma revisão integrativa, não houveram restrições aos critérios de seleção, como por exemplo, ano de publicação.

## DESENVOLVIMENTO

O nematoide *Caenorhabditis elegans*, a mosca da fruta *Drosophila melanogaster*, a levedura *Saccharomyces cerevisiae*, bem como roedores, são os modelos experimentais mais utilizados para a pesquisa científica que buscam compreender as causas do envelhecimento. Esses modelos são indispensáveis não apenas por motivos éticos, evitando a substituição de seres humanos, mas também por suas vantagens significativas. Eles apresentam baixo custo para pesquisa, têm um ciclo de vida curto, contam com um genoma elucidado e sua biologia está bem caracterizada (Figura 1) (TEIXEIRA, 2010). Voltado para o estudo de doenças neurodegenerativas, a pesquisa faz extenso uso de roedores e culturas de células. A importância dos modelos animais baseados em roedores é evidenciada no estudo de Bizon (2004), onde ratos desempenharam um papel crucial na investigação da redução na geração de novos neurônios no hipocampo durante o processo de envelhecimento. Esse fenômeno, possivelmente relacionado a várias doenças, também é considerado um dos prováveis contribuintes para a gradual diminuição da capacidade de aprendizado durante o curso do envelhecimento. Já os estudos com culturas de células em geral contribuem para um foco mais preciso nas pesquisas feitas por Campos (2014) que evidenciou especialmente os efeitos das espécies reativas de oxigênio em células nervosas, sendo possível assim uma análise com menos interferências externas do processo de estresse oxidativo.

Figura 1. Principais modelos experimentais utilizados na pesquisa das causas do envelhecimento.



Fonte: dos autores, 2023. Criado com BioRender.com

Responsáveis pela renovação dos tecidos ao longo da vida, as células tronco garantem a regeneração dos tecidos e a integridades dos órgãos frente ao envelhecimento e fatores de estresse. Porém, estas células quando adultas, podem se tornar senescentes, diminuindo o seu potencial de reparação e regeneração dos tecidos, resultando em um indivíduo envelhecido (ESTEIREIRO, 2013; SAHIN & DEPINHO, 2010; ZHANG & RELOMERE,

2010). Uma das principais características dos tecidos envelhecidos está na diminuição de inflamação crônica sem infecção microbiana evidente. Logo, as células senescentes passam a ser uma fonte de inflamação “estéril”, sendo condutoras para inúmeras patologias relacionadas à idade, como por exemplo, doenças neurodegenerativas (Figura 2 e 3) (CAMPISI *et al.* 2011; ESTEIREIRO 2013; RODIER & CAMPISIL, 2011).

Figura 2. Aspectos moleculares e celulares das doenças neurodegenerativas relacionadas à idade.

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>ALZHEIMER</b>                     | Deposição da proteína $\beta$ -amilóide em placas extracelulares e acúmulo intracelular de emaranhados neurofibrilares (proteína tau). |
| <b>PARKINSON</b>                     | A proteína associada à membrana $\alpha$ -sinucleína agrega-se dentro dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra.                |
| <b>HUNTINGTON</b>                    | A proteína Htt pode ser encontrada agregada nos gânglios da base dos neurônios.  |
| <b>DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL</b>       | Classificadas como taupatias, com deposição de tau semelhante à observada na Doença de Alzheimer, mas sem placas amilóides.            |
| <b>ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA</b> | Exibe deposição da proteína TDP-43 nos neurônios motores   |

Fonte: adaptada de ESTEIREIRO, 2019.

Figura 3. Patologias relacionadas com a idade originadas a partir de células senescentes.



Fonte: adaptada a partir de Esteireiro, 2013.

A capacidade de gerar novos neurônios, conhecida como neurogênese, é bastante restrita no cérebro do adulto humano. Geralmente, os neurônios não são substituídos após serem perdidos, o que contribui para a complexidade no tratamento de doenças neurodegenerativas. (BERGMANN *et al.* 2015; JOHNSON, 2001). Com seus axônios se entendendo por grandes distâncias chegando a um metro ou mais, como no caso dos neurônios motores, os axônios conectam um neurônio ao outro, estando vulneráveis a doenças. A perda neuronal também pode ser uma consequência de falhas sinápticas. Tanto os axônios, como os dendritos, necessitam realizar as sinapses através de um sistema de transporte de biomoléculas e organelas. A interrupção e o bloqueio desses sistemas, podem levar à falha sináptica, comprometendo a saúde dos neurônios (MORFINI *et al.* 2009; WOLFE, 2018).

### **Doença de Alzheimer**

A doença de Alzheimer foi descrita pela primeira vez em 1906, e por meio do tecido patológico *post-mortem* encontrou-se as primeiras características relacionadas aos mecanismos moleculares da doença de Alzheimer. Sua causa ou potencializador pode ser explicado pela neuroinflamação que acarreta na disfunção e perda neuronal. Esta doença é caracterizada por alterações que podem ser explicadas através da teoria do peptídeo beta amiloide ( $A\beta$ ), da hipótese colinérgica que inclui alterações na neurotransmissão glutamatérgica, do papel da proteína tau, e através do envolvimento de estresse oxidativo e cálcio. A alteração do depósito de proteínas  $A\beta$  pode ser verificada até 25 anos antes do início dos sintomas da doença. Já a deposição de tau é associada com a perda de neurônios (SANABRIA-CASTRO *et al.* 2017). Tais alterações explicam o quadro sintomático da doença que é caracterizado pelo comprometimento cognitivo que se expressa na forma mais conhecida pela degeneração da memória recente, incluindo a aquisição de novas

informações; a perda de funções executivas, como a velocidade de raciocínio; perda de habilidades visuo-espaciais, em especial o reconhecimento de faces; debilitação da fala, caracterizada por uma dificuldade de encontrar ou compreender palavras; alterações de personalidade e comportamento.

A doença de Alzheimer possui, em pessoas de 65 anos ou mais, uma incidência estimada em 7,7 por 1.000 pessoas/ano (NITRINI *et al.* 2004). Estima-se que a doença de Alzheimer atualmente é responsável por 70% dos casos de demência na população mundial, que em 2019 era estimada em 57.4 milhões. No mesmo estudo, publicado na Lancet Public Health pela GBD (Global Burden of Disease), estima-se que até 2050 essa população se de 152.8 milhões.

No âmbito farmacológico do tratamento, que visa a estabilização do comprometimento cognitivo, os protocolos Brasileiros recomendam o uso de inibidores da acetilcolinesterase por via oral para a doença leve a moderada, a via transdérmica podendo ser considerada para pacientes suscetíveis a efeitos adversos gastrointestinais Brasil (2001). Para além da abordagem farmacológica, recomenda-se sempre a abordagem multidisciplinar dos sintomas da doença e suas peculiaridades.

### ***Doença de Parkinson***

A doença de Parkinson é a patologia mais comum associada à idade dentro do complexo de distúrbios neurológicos, depois da doença de Alzheimer (WRIGHT *et al.* 2010). Ela é associada à presença de corpos de Lewy em células neuronais, caracterizados por depósitos da proteína  $\alpha$ -sinucleína, e perda neuronal na região da substância *negra* (KALIA & LANG, 2015; MAITI *et al.* 2017).

A expressão clínica da doença de Parkinson é heterogênea, mas o diagnóstico pode ser norteado pela presença de três principais manifestações motoras: tremores, bradicinesia e rigidez (POSTUMA *et al.* 2015). É importante lembrar que apesar de o diagnóstico atualmente ainda ser norteado por manifestações motoras, a doença de Parkinson é uma patologia complexa com a manifestação de um amplo espectro de sintomas não-motores que podem variar desde disfunções cognitivas e demência até mesmo manifestações dermatológicas e olfatórias (BARONE *et al.* 2009).

Devido à natureza gradual e à diversidade de sintomas da condição médica, uma estratégia envolvendo medicamentos neuroprotetores e agentes que alteram a evolução patológica do quadro tem sido explorada. Isso inclui a classe de inibidores irreversíveis da monoamina oxidase-B, como a Rasagilina, que já foi incorporada aos protocolos do Ministério da Saúde. Contudo, ainda se faz necessário obter dados mais detalhados sobre a eficácia precisa dessas intervenções. Considerando a incerteza de abordagens com neuroprotetores, recomenda-se atualmente uma abordagem focada nos sintomas, sendo a levodopa ainda hoje um dos medicamentos mais efetivos no tratamento dos sintomas da doença de Parkinson, com mais de trinta anos de utilização, embasando sua efetividade Brasil (2017).

### ***Demência Frontotemporal***

Com início em idade mais jovem, aproximadamente 60 anos, a Demência Frontotemporal é responsável por até 10% das demências. Assim como na doença de

Alzheimer, em metade de todos os casos de Demência Frontotemporal também são encontrados os emaranhados neurofibrilares compostos por agregado tau (IRWIN *et al.* 2015). Já na outra metade dos casos são observados depósitos neuronais proteicos positivos à ubiquitina e tau-negativos (IRWIN *et al.* 2015), sendo geralmente compostos da proteína de ligação ao RNA TDP-43. O TDP-43 também é o principal componente dos depósitos dentro dos neurônios motores encontrados na maioria dos casos de Esclerose Lateral Amiotrófica (GESER *et al.* 2010; WOLFE, 2018).

A demência Frontotemporal é dividida em três grandes variantes em seu espectro: a Variante Comportamental (a mais comum), a Semântica e a Progressiva não fluente. Os primeiros sintomas na Variante Comportamental, em geral, são associados a uma perda da inibição que leva, muitas vezes, a comportamentos sociais inapropriados. Junto disso, vem os chamados “comportamentos de utilização” que descrevem a manipulação aleatória e sem propósito aparente de objetos. A apatia e perda de empatia são sintomas dos estágios iniciais que geralmente acabam passando despercebidos em um diagnóstico errôneo de depressão. Também são comuns comportamentos compulsivos como consumo excessivo de algum tipo de alimento ou exacerbação de um hábito já existente. Além disso, esses comportamentos costumam estar associados com uma hiperoralidade seja no consumo de alimentos, ou até mesmo ingestão de objetos em casos extremos. Também é válido ressaltar que a maioria dos pacientes não parece ciente dessas mudanças comportamentais, até mesmo quando essas são evidenciadas por pessoas próximas. Não é incomum que a variante comportamental, especialmente nos estágios iniciais, passe despercebida em meio a diagnósticos psiquiátricos como a o Transtorno Depressivo Maior (ROSEN *et al.* 2005).

A Variante Semântica, por sua vez, apresenta um quadro bem mais distinto estando, como o nome sugere, associada com a fala e tendo como sua principal apresentação clínica o quadro de afasia. O quadro inicia-se com dificuldades esporádicas em lembrar de palavras e evolui para um grau debilitante que afeta a própria capacidade de compreensão do paciente. Além disso, com a progressão também são afetadas as habilidades de escrita do paciente. A variante Progressiva não fluente também atinge especialmente a fala, se diferenciando principalmente por afetar não a dificuldade de “encontrar” palavras apenas, mas a própria capacidade de articulá-las. A progressão do quadro em geral também afeta a compreensão do paciente, especialmente em frases complexas (GORNO-TEMPINI *et al.* 2011).

Não existem, hoje, tratamentos retardadores ou modificadores do curso da doença aprovados para a Demência Frontotemporal e suas variantes. Em vista disso, a abordagem escolhida tem o enfoque no manejo dos sintomas do paciente seja por via farmacológica (mostrando-se mais promissora os medicamentos de ação serotoninérgica) ou no manejo multidisciplinar da ampla gama de sintomas neuropsiquiátricos.

### ***Esclerose Lateral Amiotrófica***

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta tanto os neurônios motores superiores, como inferiores. A degeneração dos neurônios causa uma atrofia muscular progressiva que, em geral, começa nos membros inferiores e por fim afeta funções básicas como deglutição, respiração levando, assim, ao óbito. Acredita-se que essa degeneração se explique por agregados proteicos positivos a ubiquitina, compostos pela ribonucleoproteína TDP-43, depositados no citoplasma dos neurônios motores (GESER *et al.* 2010; WOLFE, 2018). Porém, agregados de TDP-43 são

encontrados em cerca de 30% das pessoas com 65 anos ou mais, sendo assim, acredita-se que seu acúmulo em si não seja a patogenia por trás da ELA, e sim uma parte natural do envelhecimento (SABERI et al. 2015). A relação entre o processo de envelhecimento e a ELA também explica sua incidência aumentada, principalmente em pessoas entre 55 e 75 anos de idade, incidência essa que de acordo com dados do Ministério da Saúde Brasil (2001) se encontra na média de 1 / 50, 000 por ano.

Ainda sem cura, o tratamento da ELA de acordo com o protocolo do Ministério da Saúde Brasil (2021), é feito na abordagem medicamentosa com o uso de Riluzol, o único tratamento específico registrado pela ANVISA até o momento, sendo especialmente eficaz em pacientes ainda nos sintomas iniciais da doença. Para além da abordagem farmacológica, o protocolo também estabelece o suporte ventilatório não invasivo como o principal fator no aumento da sobrevida do paciente.

### ***Doença de Huntington***

Na doença de Huntington, a expressão de genes importantes para a homeostase do cálcio, diferenciação neuronal, sobrevivência neuronal e neurotransmissão são reduzidos precocemente, acarretando na atividade neuronal perturbada (EIDELBERG & SURMEIER, 2011). Pessoas acometidas por esta doença apresentam a proteína Htt na forma mutada e agregados citoplasmáticos e inclusões nucleares em todo o cérebro, especialmente nos gânglios da base (LABBADIA & MORIMOTO, 2013).

A deposição anormal de proteínas específicas no cérebro é uma característica marcante na maioria das doenças neurodegenerativas. Investigar o motivo do acúmulo anormal de determinadas proteínas e RNA em certos tipos de neurônios, ou até mesmo nas redes neurais, é o problema central que os pesquisadores buscam elucidar. O que já se sabe é que essa neurotoxicidade seletiva leva à manifestação de uma doença específica. Decifrar o porquê neurônios específicos e redes neuronais são afetados por certas mudanças moleculares, explicaria o motivo pelos quais essas alterações causam doenças neurodegenerativas específicas (WOLFE, 2018).

De curso lento, mas com uma progressão contínua e implacável, a doença de Huntington é caracterizada por uma degeneração progressiva das capacidades motoras e cognitivas do indivíduo afetado. Inicialmente manifestando-se de forma sutil, seja em anormalidades motoras, psiquiátricas ou cognitivas ao longo dos anos, a doença toma um rumo debilitante na vida do paciente afetado. A coreia, que consiste em movimentos involuntários, irregulares, arrítmicos e aleatórios, é o sintoma típico da manifestação motora da doença de Huntington. Nas manifestações psiquiátricas, irritabilidade, quadros depressivos, apatia e ansiedade também fazem parte do quadro esperado do paciente (GHOSH *et al.* 2018). Os prejuízos cognitivos, que tipicamente se tornam evidentes nos estágios mais avançados da doença, são principalmente marcados pela deterioração das funções executivas. Embora a deficiência de memória também seja observada, ela geralmente se manifesta de maneira mais sutil e distinta em comparação com a doença de Alzheimer. Nas deficiências associadas, a ênfase recai mais na eficácia da utilização da informação já armazenada do que no processo de armazenamento em si (DUFF *et al.* 2010).

Atualmente, não há consenso científico sobre tratamentos modificadores de curso da doença ou curativos para doença de Huntington, sendo assim os tratamentos focam em tratar os sintomas evitando os danos colaterais destes e melhorando assim a qualidade

de vida do paciente. Nesse foco, medicações visam tratar os sintomas mais graves como a depressão, ansiedade, alterações de humor e a coreia. Além disso, a multidisciplinaridade é de extrema relevância provendo fisioterapia para o manejo dos sintomas motores e apoio psicológico para os sintomas neuropsiquiátricos (BACHOUD-LÉVI *et al.* 2019).

## CONCLUSÃO

Os modelos experimentais são essenciais na pesquisa sobre envelhecimento e doenças neurodegenerativas, como Alzheimer (com mudanças em A $\beta$  e tau) e Parkinson (com corpos de Lewy e perda neuronal). Esses modelos, com características biológicas bem estabelecidas, permitem investigar a fundo os mecanismos dessas doenças. Além disso, estudos celulares e moleculares ajudam a entender suas bases, levando à identificação de alvos terapêuticos e como medicamentos agem. Essa abordagem, combinada aos modelos experimentais, impulsiona avanços no tratamento e prevenção dessas doenças

## REFERÊNCIAS

BARONE, P.; ANTONINI, A.; COLOSIMO, C.; *et al.* The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v. 24, n. 11, p. 1641-1649, Aug. 2009. DOI: 10.1002/mds.22643.

BACHOUD-LÉVI, A. C.; FERREIRA, J.; MASSART, R.; *et al.* International Guidelines for the Treatment of Huntington's Disease. *Frontiers in Neurology*, v. 10, p. 710, Jul. 2019. DOI: 10.3389/fneur.2019.00710.

BIZON, J. L.; LEE, H. J.; GALLAGHER, M. Neurogenesis in a rat model of age-related cognitive decline. *Aging Cell*, v. 3, n. 4, p. 227-234, Aug. 2004. DOI: 10.1111/j.1474-9728.2004.00099.x.

CAMPOS, P. B.; PAULSEN, B. S.; REHEN, S. K. Accelerating neuronal aging in in vitro model brain disorders: a focus on reactive oxygen species. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 6, p. 292, Oct. 2014. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00292. PMID: 25386139.

CAMPISI, J.; ANDERSEN, J. K.; KAPAHI, P.; MELOV, S. Cellular senescence: a link between cancer and age-related degenerative disease? *Seminars in cancer biology*, v. 21, n. 6, p. 354-9, 2011.

EIDELBERG, D.; SURMEIER, D.J. Brain networks in Huntington disease. *The Journal of clinical investigation*. n. 121, p. 484-492, 2011.

ESTEIREIRO, A. S. M. Bases celulares e moleculares do envelhecimento. Trabalho de mestrado integrado em medicina. Faculdade de medicina da universidade de Coimbra. 2013.



GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*, v. 7, n. 2, p. e105-e125, fev. 2022. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.

GESER, F.; LEE, V. M. Y.; TROJANOWSKI, J. Q. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration: A spectrum of TDP-43 proteinopathies. *Neuropathology*, v. 30, n. 2, p. 103-12, 2010.

GHOSH, R.; TABRIZI, S. J. Clinical Features of Huntington's Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1049, p. 1-28, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-71779-1\_1.

GORNO-TEMPINI, M. L.; HILLIS, A. E.; WEINTRAUB, S.; *et al.* Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, v. 76, n. 11, p. 1006-1014, Mar. 2011. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6. Epub 2011 Feb 16.

IRWIN, D. J.; CAIRNS, N. J.; GROSSMAN, M.; *et al.* Frontotemporal lobar degeneration: defining phenotypic diversity through personalized medicine. *Acta neuropathologica*, v. 129, n. 4, p. 469–91, 2015.

JOHNSON, M. H. Functional brain development in humans. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 2, n. 7, p. 475-83, 2001.

KALIA, L. V; LANG, A. E. Parkinson's disease. *Lancet*, 386(9996):896-912, 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.

LABBADIA, J.; MORIMOTO, R. I. Huntington's disease: Underlying molecular mechanisms and emerging concepts. *Trends in Biochemical Sciences*, v. 38, n. 8, p. 378-85, 2013. doi: 10.1016/j.tibs.2013.05.003.

MAITI, P.; MANNA, J. & DUNBAR, G. L. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. *Translational Neurodegeneration*, v. 6, n. 28, 2017. <https://doi.org/10.1186/s40035-017-0099-z>

MILNERWOOD, A.J.; RAYMOND, L.A. Early synaptic pathophysiology in neurodegeneration: insights from Huntington's disease. *Trends in neurosciences*, n. 33, p. 513–523, 2010.

MORFINI, G. A.; BURNS, M.; BINDER, L. I.; KANAAN, N. M.; LAPOINTE, N.; *et al.* Minisymposium: Axonal Transport Defects in Neurodegenerative Diseases. *J Neurosci*, v. 29, n. 41, p. 12776-86, 2009. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3463-09.

POSTUMA, R. B.; BERG, D.; STERN, M.; *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, Oct. 2015. DOI: 10.1002/mds.26424.

POSTUMA, R.B.; BERG D.; STERN M.; *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Oct; v. 30, n. 12, p. 1591-601. doi: 10.1002/mds.26424.

RODIER, F.; CAMPISI, J. Four faces of cellular senescence. *The Journal of cell biology*, v. 192, n. 4, p. 547–56, 2011.

ROSEN, H. J.; ALLISON, S. C.; SCHAUER, G. F.; *et al.* Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*, v. 128, n. 11, p. 2612-2625, 2005. DOI: 10.1093/brain/awh628.

SABERI, S.; STAUFFER, J. E.; SCHULTE, D. J.; RAVITS, J. Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Variants. *Neurologic Clinics*, v. 33, n. 4, p. 855-876, Nov. 2015. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.012. PMID: 26515626.

SAHIN, E.; DEPINHO, R. A. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during aging. *Nature*, v. 464, n. 7288, p. 520–8, 2010.

SANABRIA-CASTRO, A.; ALVARADO-ECHEVERRÍA, I. & MONGE-BONILLA, C. Molecular pathogenesis of alzheimer's disease: An update. *Annals of Neurosciences*. S. Karger AG., v. 24, n. 1, p. 46-54, 2017.

TEIXEIRA, I. N. D. O.; GUARIENTO, M. E. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, n. 6, p. 2845–2857, 2010.

WOLFE, M. S. Solving the Puzzle of Neurodegeneration. In: *The Molecular and Cellular Basis of Neurodegenerative Diseases: Underlying Mechanisms*, p.1-22, 2018.

WRIGHT W.A.; EVANOFF, B.A.; LIAN, M.; CRISWELL, S.R.; RACETTE, B.A. Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: a population-based study of US Medicare beneficiaries. *Neuroepidemiology*, v. 34, n. 3, p. 143–51, 2010.

ZHANG, J.; ZHENYU J. Telomere, DNA damage, and oxidative stress in stem cell aging. *Birth Defects Research Part C - Embryo Today: Reviews*, v. 90, n. 4, p. 297-307, 2010.

# Efeito da N-Acetilcisteína em pacientes com dor neuropática

Calane Royer<sup>1</sup>, Ângela Pulga<sup>1</sup>, Pedro Zanolla<sup>1</sup>, Giovana Sinigaglia<sup>2</sup>, Andréa Horst<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Discentes do Curso de Medicina - Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado/RS;

<sup>2</sup> Discente doutorado fisiologia UFRGS. Departamento de Fisiologia ICBS - UFRGS;

<sup>3</sup> Docente do Curso de Medicina - Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado/RS.

\*Autor correspondente: Andréa Horst - Docente do Curso de Medicina - Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado/RS. E-mail: andrea.horst@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

A dor neuropática (originada como consequência direta de uma lesão ou doença afetando o sistema somatossensorial, em seus elementos periféricos ou no sistema nervoso central (SNC)) possui uma alta incidência na população mundial, e afeta drasticamente a qualidade da vida desses pacientes. Todavia, o tratamento dessa condição dolorosa é ainda um desafio para os profissionais da área, nesse sentido a busca por novos fármacos é de grande relevância. Estudos em ratos *wistar* com constrição do nervo isquiático (modelo de dor neuropática), demonstraram que o tratamento com N-acetilcisteína foi capaz de melhorar a sensibilidade térmica e mecânica, bem como o índice funcional do isquiático já no terceiro dia de tratamento. Além disso, observou-se uma neuroproteção, provendo a sobrevivência neuronal na medula espinal. Por esses motivos, o objetivo deste trabalho é demonstrar a possibilidade de redução da dor neuropática em pacientes com disfunção de disco vertebral por meio do medicamento N-acetilcisteína (NAC) e avaliação de células sanguíneas para avaliação de sinalização periférica.

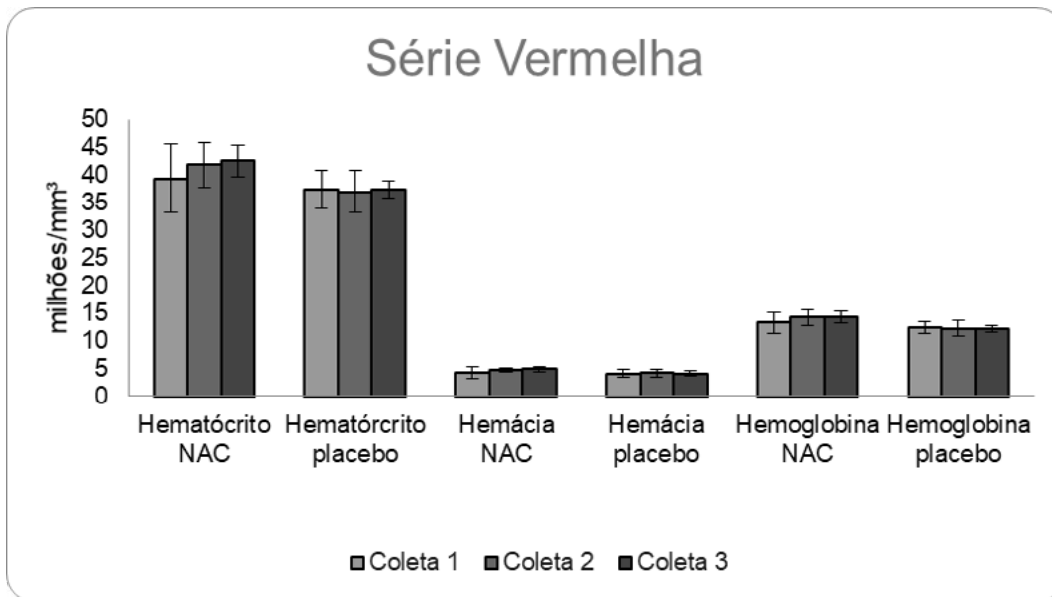
## MÉTODO

Este projeto teve aprovação no comitê de ética pelo parecer 5.182.411. Os pacientes foram convidados e aqueles que aceitaram assinaram o TCLE. Foram incluídos 15 pacientes até o momento, sendo divididos em dois grupos: controle e placebo. Os indivíduos foram instruídos a tomar 300 mg de comprimido cápsula de NAC ou placebo uma vez ao dia, durante 8 semanas. A adesão ao tratamento foi determinada pela contagem de medicamentos deixados no recipiente no final de cada consulta e os pacientes foram considerados aderentes ao tratamento se pelo menos 80% de todas as doses foram tomadas. Foram realizadas três coletas sanguíneas ao longo das oito semanas para o acompanhamento. Foi realizado um hemograma completo dessas amostras.

## RESULTADOS

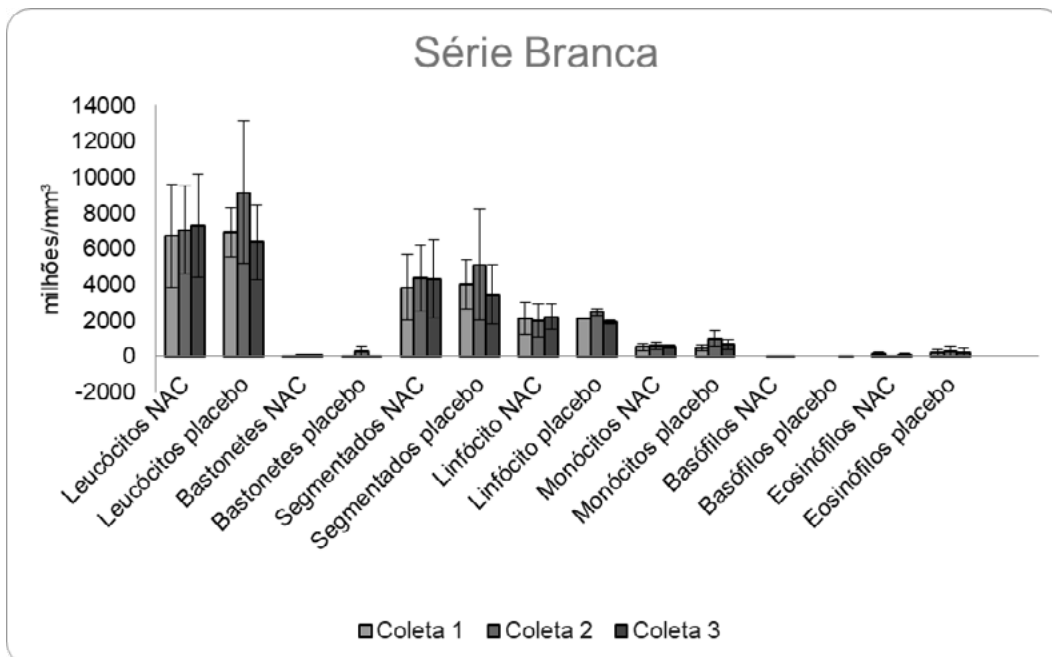
Pela análise dos hemogramas, tanto na série vermelha (Figura 1) quanto na série branca (Figura 2), não se obteve diferença significativa entre as três coletas, no entanto, houve melhora de sensibilidade nos pacientes tratados com NAC e além disso, observa-se uma leve tendência a redução de células inflamatórias da série branca. Desta forma, supõe-se que com o aumento do n amostral poderá haver uma diferença significativa nessas células.

Figura 1. Hemograma da série vermelha.



Fonte: autoria própria

Figura 2. Hemograma da série branca.



Fonte: autoria própria

## DISCUSSÃO

É sabido que a dor neuropática afeta diretamente a qualidade de vida dos seus portadores e que cada vez mais aumenta o número de pessoas que estão desenvolvendo essa patologia. Além disso, os fármacos utilizados, possuem ação limitada e diversos efeitos

colaterais. Dessa forma, o estudo de novos medicamentos para tratar essa doença abre a possibilidade da busca por uma melhor qualidade de vida a essas pessoas.

Nesse sentido, a N-acetilcisteína é um medicamento que tem sido utilizado há décadas na clínica médica como agente mucolítico. Na atualidade, foi identificado que a NAC provocou diminuição em sintomas dolorosos de pacientes com neuropatia diabética, e o efeito pareceu se relacionar com atividade antioxidante da NAC. Entretanto, a NAC foi administrada associada a pregabalina, fármaco usado no tratamento de dor neuropática, o que impossibilitou determinar a contribuição específica da NAC. Diante desse cenário, o estudo aprofundado sobre os efeitos da NAC em pacientes com dor neuropática oportuniza a ampliação de fármacos para o tratamento da dor neuropática. Em ratos foi demonstrado um aumento de aproximadamente 40% na formação de O<sub>2</sub><sup>-</sup> (SAG, do inglês superoxide anion generation), na medula espinal após constrição do nervo isquiático (CCI) já no primeiro dia após a cirurgia e se manteve nos demais períodos (3 e 7 dias), pode ser a causa da elevação nos valores de hidroperóxido lipídico da medula espinal desses ratos. No SNC, o dano a lipídios é um evento muito comum causado por ROS devido às grandes quantidades de ácidos graxos poliinsaturados (Halliwell & Gutteridge, 2010). O efeito preventivo da NAC sobre o aumento acentuado dos hidroperóxidos lipídicos na medula espinal de ratos CCI no dia 1 após a cirurgia provavelmente se relaciona às ações antioxidantes da NAC. Estudos mostram que a NAC é um precursor de GSH, um importante antioxidante intracelular (Dhouib et al., 2016; Samuni et al., 2013; Robaczewska et al., 2016), e pode atuar diretamente como um scavenger de ROS em neurônios (Ercan et al., 2016). Estas ações antioxidantes da NAC podem contribuir para diminuir ROS na medula espinal, e com isso provocar menor peroxidação em lipídios e, assim, reduzir a sensação dolorosa já que uma característica de quadros de dor neuropática é acréscimos em ROS na medula espinal (Scheid et al., 2013). Assim, parece plausível considerar que o efeito antioxidante da NAC contribuiu para a diminuição dos valores de hidroperóxido lipídico na medula espinal dos ratos CCI que receberam tratamento com NAC. Outra explicação também plausível é a ação da NAC sobre o influxo de cálcio. A NAC reduz o influxo de cálcio por receptores de potencial transitório relacionado à melastatina 2 (TRPM2) (Ercan et al., 2016). De acordo com estes autores, os neurônios do gânglio da raiz dorsal formam ROS devido à ativação de canal TRPM2, e uma característica observada em condições de dor neuropática é aumento no influxo de cálcio em neurônios sensoriais envolvidos na transmissão da informação dolorosa. Portanto, como não existem estudos em humanos com uso exclusivo de NAC em pacientes de dor neuropática, como perspectivas serão adicionados mais pacientes no estudo e será avaliados marcadores bioquímicos pró-inflamatórios periféricos, como interleucinas, que são regulados por espécies reativas de oxigênio.

## REFERÊNCIAS

CALZETTA, L. et al. N-Acetylcysteine protects human bronchi by modulating the release of neurokinin A in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Biomedicine & pharmacotherapy*. Biomedicine & pharmacotherapy, v. 103, p. 1–8, 2018.

FENG, F. et al. Efficacy and safety of N-acetylcysteine therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: An updated systematic review and meta-analysis. *Experimental and therapeutic medicine*, v. 18, n. 1, p. 802–816, 2019.

HORST, A.. Efeito da N-Acetilcisteína sobre proteínas de sinalização e parâmetros oxidativos em medula espinal de ratos com dor neuropática. 2017. Tese (Doutorado em Fisiologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

PAULO, P.T.C.; DINIZ, MF.F.M.; MEDEIROS, I.A.; MORAIS, L.C.S.L.; ANDRADE, F.B.; SANTOS, H.B.. Ensaios clínicos toxicológicos, fase I, de um fitoterápico composto (*Schinus terebinthifolius* Raddi, *Plectranthus amboinicus* Lour e *Eucalyptus globulus* Labill). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 19, n. 1a, 2009.

SINIGAGLIA, G.. Efeito do tratamento com N- Acetilcisteína sobre dor e marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em sangue de paciente com dor neuropática decorrente de transtorno nos discos intervertebrais. 2020. Projeto de Doutorado - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020.

TARDIOLO, G.; BRAMANTI, P.; MAZZON, E. Overview on the effects of N-acetylcysteine in neurodegenerative diseases. *Molecules* (Basel, Switzerland), v. 23, n. 12, p. 3305, 2018.

# Impacto do COVID - 19 no perfil de internações pediátricas por doenças pulmonares infecciosas no período pós pandemia

Mateus Ruaro Ferreira<sup>1</sup>, Arthur Bonella Zulian<sup>1</sup>, Luiz Fernando Kehl<sup>2</sup>, Ramatis Birnfeld de Oliveira<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil;

<sup>2</sup> Médico Pediatra, Docente do Curso de Medicina, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil;

<sup>3</sup> Docente do Curso de Medicina, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil.

\* Autor correspondente: Ramatis Birnfeld de Oliveira - Docente do Curso de Medicina, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil. E-mail: ramatis.oliveira@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

Entre as doenças respiratórias mais comuns na infância, em menores de 2 anos, estão as bronquiolites e as pneumonias adquiridas na comunidade (PAC). Elas estão entre as principais causas de internação e mortes pediátricas, acometendo mais gravemente menores de 4 anos (DATASUS, 2021). O vírus sincicial respiratório (VSR), merece ênfase entre os agentes causais porém, as infecções com maior probabilidade de agravamento são as causadas por bactérias, principalmente por *Streptococcus pneumoniae* (CORRÊA; TEIXEIRA, 2012; SBP, 2018).

A PAC é uma infecção do trato respiratório inferior que geralmente apresenta um quadro de infecção viral alta, com febre mais elevada, prostração e tosse produtiva, sendo a tosse o sintoma mais comum apresentado. Quanto mais novo for o paciente, mais será perceptivo a dificuldade respiratória, podendo haver o uso de musculatura acessória (Diretrizes brasileiras de PAC, 2007).

A bronquiolite viral aguda (BVA) é o resultado da infecção e da inflamação da mucosa respiratória causada principalmente pelo VSR, sendo um dos motivos frequentes para internações e visitas a emergência por crianças, tais como recém-nascidos pré-termo e imunocomprometidos, os quais têm maior probabilidade de morbimortalidade. Seus sintomas se dão pela oclusão parcial das vias aéreas distais (CARVALHO *et al.*, 2007).

A forma de contágio do VSR, assim como de outras doenças respiratórias, é por meio de contato com secreções respiratórias de pessoas infectadas ou através do contato com objetos e superfícies contaminadas. A inalação de gotículas expelidas pela tosse ou espirro e o contato do microrganismo com as mucosas dos olhos, boca e nariz é determinante para a contaminação (SBP, 2017).

No final de 2019, foi identificado em Wuhan, na China, o SARS-CoV-2, causador da COVID-19. Esse vírus é o responsável pela pandemia que, desde então, atinge o mundo inteiro. Assim como a pneumonia e a bronquiolite, a COVID-19 é transmitida por meio de gotículas expelidas através da fala, tosse ou expectoração, e pode ser transmitida de forma direta ou indireta. A apresentação grave de COVID-19 está associada a dispneia, dificuldade para respirar, afasia, perda de mobilidade, confusão mental e dores no peito (WHO, 2021).

## Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

A denominação de pneumonia se dá, basicamente, pela penetração de algum agente infeccioso, como bactérias e fungos, no espaço alveolar, levando a um processo inflamatório agudo do parênquima pulmonar. O surgimento de febre, sudorese e calafrios associados ao aparecimento agudo de tosse com expectoração, dispneia e dor torácica indica um quadro de pneumonia. O diagnóstico pode ser concedido somente com o exame físico, com a presença de estertores finos (crepitantes) na ausculta pulmonar e pela percussão torácica com macicez, sendo esses seus maiores indicativos. A radiografia torácica não deve ser usada em crianças sem quadros com sinais de gravidade, sendo utilizada em casos de dúvidas no diagnóstico, em pneumonias com hipóxia, falha no tratamento ou em pacientes hospitalizados (SBP 2018).

O agente etiológico *S. pneumoniae* é mais comumente associado à pneumonia, seguido pelo *Haemophilus influenzae* e pelo *Mycoplasma pneumoniae*. Mesmo assim, incomuns são os casos onde se busca a etiologia do agente causador, principalmente pela dificuldade de se isolar o agente etiológico. Porém, em casos mais graves, frequentemente as culturas realizadas se mostram positivas, o que pode não condizer com a realidade das etiologias das PAC (SBP 2018).

Dados do DATASUS (2022) mostram que a pneumonia foi a causa da morte de 124 crianças no ano de 2020, com maior impacto nos óbitos de menores de quatro anos. Os vírus, especialmente o vírus sincicial respiratório, são responsáveis pela maioria dos casos de PAC. Em torno de 90% dos casos de PAC em crianças de até um ano de idade são causados por vírus e 50% em crianças em idade escolar. Outros agentes causais importantes são: Influenza, Parainfluenza, Adenovírus, Rinovírus e Metapneumovírus. Contudo, as infecções bacterianas são as que possuem maior probabilidade de agravamento no quadro clínico dos pacientes, entre eles, o *S. pneumoniae* é o mais prevalente. Além disso, o *M. pneumoniae* é o agente mais importante nas pneumonias atípicas e causa quadros menos graves. Já o agente etiológico *Staphylococcus aureus* está relacionado a faixa etária menor, com piora rápida e progressiva do quadro clínico.

## Diagnóstico da PAC

A apresentação clínica da pneumonia varia de acordo com a extensão da doença, seu estado de saúde prévio, o estado imunológico do paciente, suas comorbidades e sua idade. O sintoma mais prevalente da doença é a tosse – que pode ser acompanhada de escarro ou totalmente ausente – que varia em intensidade. Ao exame físico normalmente são encontradas taquipneia e taquicardia, juntamente com febre. A taquipnéia, com ou sem dispneia, é um sintoma importante para o diagnóstico (Diretriz brasileira de PAC 2007).

Segundo orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS), crianças de 2 meses a 5 anos de idade com PAC e tiragem subcostal (retrações do tórax) são automaticamente tratadas como pneumonia grave. Já entre os sinais de pneumonia muito grave em crianças com mais de dois meses de vida estão a tiragem subcostal, estridor em repouso e convulsão (CORRÊA; TEIXEIRA, 2012; SBP, 2018).

A radiografia de tórax é um exame imprescindível para o diagnóstico de pneumonia em adultos. Contudo, em crianças, a radiografia de tórax não deve ser realizada como exame de rotina para diagnóstico de PAC em paciente sem sinais de gravidade, sendo indicada apenas em casos mais graves como quando há necessidade de internação, o



paciente apresenta sinais de hipoxemia e desconforto respiratório, quando não há resposta clínica ao tratamento após 48 a 72 horas ou quando há piora significativa do quadro clínico. Após realizado o tratamento, os pacientes que apresentaram uma boa resposta clínica não devem realizar radiografia de tórax. Já pacientes que apresentam histórias de pneumonias recorrentes no mesmo lobo, suspeita de aspiração de corpo estranho ou malformação, devem realizar radiografia de controle após 4 a 6 semanas (SBP, 2018).

Apesar de o exame físico ser suficiente para a realização de uma hipótese diagnóstica, os exames laboratoriais podem ajudar no processo diagnóstico da PAC. Em geral, apesar de serem exames inespecíficos, testes como dosagens de leucócitos e proteína C-reativa podem sugerir uma infecção bacteriana quando os valores estiverem acima de 90% (SBP, 2018). A hemocultura deve ser solicitada como rotina em casos em que o paciente está hospitalizado para o diagnóstico etiológico de quadros bacterianos. O exame citobacteriológico do escarro não é recomendado rotineiramente pois é de difícil obtenção nas crianças, porém boas amostras podem auxiliar no diagnóstico etiológico. Já técnicas invasivas como a punção aspirativa e o lavado bronco alveolar, devem ser realizadas apenas em pacientes que não responderam ao tratamento (Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em pediatria 2007).

A PAC complicada em adultos é definida como a PAC que evolui mal, mesmo com o uso de antibióticos e com pelo menos uma das seguintes complicações: abscesso pulmonar, pneumonia necrosante, derrame parapneumônico e empiema pleural (PAC complicadas, SBP 2018).

Na pediatria, segundo orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS), a queixa de febre e tosse com a frequência respiratória elevada é um forte indicativo de pneumonia em crianças menores de 5 anos. Crianças de 2 meses a 5 anos que apresentam tiragem subcostal são classificadas como PAC grave e devem ser internadas, as que além deste sintoma apresentam outros sinais sistêmicos, devem receber classificação de PAC muito grave. Sinais clínicos preconizados pela OMS para pneumonia muito grave em crianças se dão por cianose central, incapacidade de beber e dificuldades respiratórias graves. Sendo que nessas condições, basta apresentar um sinal ou sintoma para definir a classificação como muito grave. Para crianças maiores de dois meses, os sinais de gravidade se dão pela tiragem subcostal, hipotermia ou febre alta, frequência respiratória menor que 60 incursões respiratórias por minuto (IRPM), sibilância, estrito em repouso e recusa do seio por mais de três mamadas (DIRETRIZES, 2007).

## Tratamento da PAC

Inicialmente o tratamento é feito na maioria dos casos empiricamente com antibióticos, pois a identificação isolada do agente infeccioso pode demorar, nem sempre sendo realizada. Sendo baseado principalmente em conhecimentos relacionados a situações clínicas diferentes, de acordo com a variação da faixa etária, região entre outros fatores (CORRÊA DA SILVA, 2016.)

A primeira opção em geral para o tratamento ambulatorial, é feita com amoxicilina, sendo recomendada para o tratamento das PAC em crianças de dois meses a cinco anos, na dose de 50mg/kg/dia de 8 em 8 horas ou de 12 em 12 horas. Em crianças com mais de cinco anos de idade, a escolha também é a amoxicilina nas mesmas doses. A possibilidade de *M. pneumoniae*, pode acabar sendo necessária a introdução de macrolídeos (pneumonia

atípica), como claritromicina, eritromicina ou azitromicina. O tratamento inicial da PAC com macrolídeos em crianças maiores de 5 anos não tem mostrado eficiência maior que o tratamento convencional feito com a amoxicilina, sendo indicado apenas quando há suspeita de pneumonia atípica.

Crianças com pneumonia, que possuem condições de serem tratadas em domicílio, devem realizar uma consulta agendada após 48 a 72 horas do início do tratamento ou a qualquer momento se houver uma complicação clínica. Caso apresente melhora, o tratamento deve ser concluído pelo período previsto de sete dias. Porém caso a criança tenha piora no caso ou não mostre nenhum resultado clínico, deve haver uma avaliação para internação hospitalar.

Caso haja a necessidade de tratamento hospitalar, tem recomendações da OMS para crianças de dois a 59 meses de idade aplicáveis para a nossa realidade, que são:

§ Pneumonia sem tiragem subcostal deve ser tratada com amoxicilina oral: 50 mg/kg/dia duas ou três vezes ao dia, durante sete dias

§ Pneumonia grave deve ser tratada com ampicilina parenteral 50mg/kg/dose, de 6 em 6 horas ou penicilina cristalina 150 000U/Kg/ dia a cada 6 horas. Gentamicina 7,5 mg/kg/ dia, a intervalos de 12 horas, deve ser associada aos menores de dois meses.

§ A associação de amoxicilina com inibidores de beta-lactamase, como o clavulanato ou o sulbactam ou a cefuroxima podem ser utilizadas como segunda opção por via oral ou parenteral em doses habituais.

§ Na suspeita de pneumonia atípica recomenda-se azitromicina 10mg/kg/dia dose única por 5 dias ou claritromicina 7,5 mg/kg/dose, 12 em 12 horas, por 10 dias

§ Em quadros em que a criança apresentar quadro com sibilância e insuficiência respiratória, pode haver a necessidade de aderir ao uso de broncodilatadores e corticosteroides.

### **Bronquiolite viral aguda (BVA)**

Bronquiolite viral aguda é uma infecção aguda do trato respiratório inferior, mais especificamente dos bronquíolos. Esta infecção é um processo de inflamação aguda dos bronquíolos e vem acompanhada de edema, obstrução de vias aéreas de pequenos calibres e exacerbação da secreção do muco, causando um broncoespasmo (LEÃO; CORREA, 2013). Em pacientes pediátricos, a BVA é a causa de infecção mais comum em crianças de até dois anos de idade, além de ser o principal motivo de internações por doenças respiratórias em lactentes. (HALL, *et al.*, 2009; SBP; SBPT, 2011; COLLINS *et al.*, 2013; BARALDI, *et al.*, 2014; SBP, 2017; CASTRO, 2019).

Assim como outras doenças respiratórias, a transmissão do VSR se dá por meio de contato com secreções respiratórias de pessoas infectadas ou através de objetos e superfícies contaminada, levando o microrganismo a ter contato direto com a mucosa dos olhos, nariz ou boca e inalando gotículas expelidas por infectados.

Seu diagnóstico é baseado na clínica apresentada pelo paciente e pela idade do mesmo, geralmente menor de 2 anos. Sintomas respiratórios como tosse, espirros e coriza, associados ou não à febre, são os primeiros a se apresentarem. Após isso, com a gradativa

infecção dos bronquíolos distais, os pacientes podem apresentar taquipnéia, roncosp, crepitações e sibilos (CABALLERO *et al.*, 2017).

### **Sars-CoV-2:**

O primeiro caso de contaminação humana pelo SARS-CoV-2, foi relatado em Wuhan, China, em novembro de 2019; desde então, se espalhou globalmente e afetou pessoas de todas as idades. A pandemia do COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, despertou uma catástrofe em todos os sistemas de saúde. Em janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS), apontou a emergência de um surto de um novo coronavírus na China. Em março, após muitos debates e busca por evidências, finalmente a OMS declarou a Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional, com a propagação em escala global da doença batizada de COVID-19 e caracterizada como uma pandemia (OMS, 2020).

Alguns estudos pactuam que o SARS-CoV-2, foi transmitido através de morcegos para pangolins e, desses hospedeiros intermediários para o homem. Os CoV são vírus de RNA fita simples de sentido positivo, não segmentados e com um envelope protéico, constituído principalmente pela proteína E. Os CoV são característicos da ordem Nidovirales e classificados em quatro gêneros diferentes. São eles: Alphacoronavírus (Alpha-CoV), Betacoronavírus (Beta-CoV), Gammacoronavírus (Gamma-CoV) e Deltacoronavírus (Delta-CoV). Alpha-CoV e Beta-CoV apresentam a capacidade de infectar mamíferos, enquanto Gamma-CoV e Delta-CoV infectam apenas aves. Sendo os gêneros Alpha-CoV e Beta-CoV, que possuem a capacidade de infectar seres humanos. Os HCoV-229E e HCoV-NL63 são os mais representativos do gênero Alpha-CoV, já HCoV-OC43, HCoV-HKU1, Mers-CoV, SARS-CoV e o SARS-CoV-2 são mais representativos do grupo Beta-CoV7 (EMI, 2020).

Sendo uma particularidade de tratamento de infecção respiratória aguda, o SARS-CoV-2 se dissemina principalmente por gotículas, secreções respiratórias e contato direto com o indivíduo contaminado. Tendo em vista essa perspectiva, destaca-se a capacidade que o vírus possui de ser transmitido de humano para humano, principalmente entre membros familiares, entre os quais existe maior contato próximo e por tempo prolongado.

O processo de infecção pelo vírus, se dá a partir da entrada deste na célula do hospedeiro, que envolve a interação entre a proteína S e o receptor de superfície celular, chamada enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), a qual se localiza, principalmente, nas células do trato respiratório inferior. A partir do primeiro contato, inicia-se o processo de replicação viral que culmina com a formação de novas partículas, liberação por brotamento e conseqüentemente a destruição da célula hospedeira. O período de incubação é em média de 7 dias, com relatos em alguns estudos de até 21 dias. Após este período, os indivíduos podem continuar assintomáticos ou apresentar um quadro clínico majoritariamente leve, excetuando-se aqueles pertencentes aos grupos de risco. Entretanto, nos casos mais graves, a demora para o desfecho da doença implica em uma internação prolongada em média de 14 a 21 dias, refletindo em uma sobrecarga no sistema de saúde (JIN *et al.*, 2020; FUNG *et al.*, 2020).

Um estudo realizado por Guan *et al.*, (2020) com 1.099 pacientes contaminados e confirmados por laboratório demonstrou que os sintomas mais prevalentes foram: febre (43,8% na admissão e 88,7% durante a hospitalização), tosse (67,8%) e fadiga (38,1%). Ao analisar a temperatura, observou-se que aproximadamente 56,0% estavam afebris no momento do diagnóstico, ou seja, a ausência de febre não descarta a hipótese patológica.

Curiosamente, a diarreia estava presente em 3,8% dos indivíduos. A presença da proteína ACE2 em outros sítios do organismo humano, como os enterócitos do intestino delgado, pode explicar os sintomas gastrointestinais reportados pelos pacientes infectados. Normalmente, os pacientes internados apresentam-se como a “ponta do iceberg”, melhor dizendo, apontam sinais e sintomas mais graves e, portanto, desempenham um retrato epidemiológico não fidedigno. Acredita-se que 86,0% dos indivíduos infectados não foram avaliados em consequência da ausência ou presença de sintomas pouco específicos (YANG *et al.*, 2020).

Quando em estado grave, pacientes contaminados com SARS-CoV-2, podem apresentar um quadro clínico relacionado à insuficiência respiratória, tais como: falta de ar, ruídos adventícios baixos, embotamento à percussão, elevação e diminuição de tremor tátil da fala, esse momento representa o estágio mais crítico da COVID-19 e acredita-se que seja, promovido por uma “tempestade de citocinas inflamatórias” isto é, uma resposta exacerbada do sistema imunológico que, causam diversas lesões a partir da tentativa de eliminar o agente viral, comprometendo os pneumócitos tipo I e II, células localizadas nos alvéolos pulmonares. Desta forma, a ventilação pulmonar inadequada, com baixa absorção de oxigênio e a diminuição da remoção de dióxido de carbono são fatores que levam à falência de múltiplos órgãos e, por fim, ao óbito do paciente. Ao realizar a ausculta pulmonar, é possível notar a presença de estertores úmidos, além de em alguns casos, broncofonias (JIN *et al.*, 2020).

## Coronavírus em crianças

De acordo com um relatório da Fiocruz de 2022 que examinou os dados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), durante o período de janeiro a 13 de junho de 2022, o Brasil registrou 291 óbitos relacionados à COVID-19 em crianças com menos de 5 anos de idade. Ao analisar os números dos primeiros dois anos da pandemia, isto é, 2020 e 2021, os dados revelam que as crianças com idades entre 29 dias e 1 ano de vida são as mais suscetíveis à doença, representando quase a metade das mortes ocorridas em crianças menores de 5 anos em decorrência da COVID-19.

Diferenciar a COVID-19 de outras doenças semelhantes é fundamental, uma vez que seus sinais e sintomas se assemelham a outras doenças respiratórias comuns na infância, como a pneumonia infantil. O COVID-19 em crianças tende a ser mais leve quando comparada aos adultos, uma vez que elas possuem menor expressão de receptores de ECA2 (Enzima conversora de angiotensina 2) no epitélio nasal (BUNYAVANISH; VICENCIO, 2020).

Bebês menores de 1 ano de idade e crianças de 10 a 14 anos são as mais afetadas pelo coronavírus. O quadro clínico desses pacientes se dá por sintomas semelhantes ao da gripe, como a tosse, febre, náuseas e diarreia, que está associada a casos mais graves da doença. Além de rinorreia, congestão nasal; problemas gastrointestinais, como vômitos e gastralgia, fadiga e dispnéia podem estar presentes. Ademais, nessa faixa etária eles estão mais suscetíveis a apresentar distúrbios dermatológicos como erupção cutânea. Contudo, a probabilidade desses sintomas pode estar associada à sua condição de saúde prévia e alta carga viral. Os recém-nascidos tendem a apresentar sintomas como febre, incapacidade de se alimentar, letargia, irritabilidade, dispneia e hipóxia. Caso as crianças apresentem conjuntivite ou erupção cutânea, é preciso ficar atento para sinais e sintomas de SIM-P (Síndrome respiratória multissistêmica pediátrica) (IRFAN; MUTTALIB; TANG; *et al.*, 2021;

LORENZ; TREPTOW; SCHMIDT; *et al.*, 2020; CHACÓN-AGUILAR; OSORIO-CÁMARA; SANJURJO-JIMENEZ; *et al.*, 2020; SINELLI; PATERLINI; CITTERIO; *et al.*, 2020; RUBENS; AKINDELE; TSCHUDY; *et al.*, 2021).

Em estudo realizado no Espírito Santo em 2020, que analisou 1.693 pacientes de 2 a 22 anos de idade que possivelmente estavam contaminados pela COVID-19 mostrou que 35,5% dos positivos para SARS-CoV-2 não referiu qualquer sintoma; 16,3%, um sintoma; 9,6%, dois sintomas; 9,7%, três sintomas, e 29,8% apresentaram quatro ou mais sintomas (MACIEL *et al.*, 2021).

## **Controle da transmissão das doenças pulmonares infecciosas**

É importante implementar práticas preventivas específicas tanto no ambiente domiciliar quanto hospitalar. Isso inclui lavagem frequente das mãos, uso de álcool gel, evitar creches e escolas onde outras crianças se reúnem e reduzir o risco de contrair doenças virais implementando práticas na comunidade. Também no hospital, é imprescindível descontaminar completamente os ambientes e materiais utilizados em pacientes contaminados; isolá-los quando possível; usar equipamentos de proteção individual, como óculos, máscaras, aventais, além de limitar o número de visitas. Além disso, a lavagem rotineira das mãos é importante em ambos os ambientes (SBP, 2017).

O aleitamento materno deve ser estimulado sempre que possível, pois ele favorece na prevenção de infecções respiratórias em menores de 2 anos de idade. Junto a isso, o tabagismo passivo deve ser completamente evitado (SBP; SBPT, 2011; SBP, 2017; CASTRO, 2019). A profilaxia de doenças pulmonares pode ser realizada por dois mecanismos: a imunização passiva e também por vacinas, como no contra o pneumococo e H. influenza. Pelo fato de não existir vacina contra o VSR, se usa o anticorpo monoclonal (IgG1 humanizado - palivizumabe), que no Brasil começou a ser utilizado em 2013, quando o bebê nasce prematuro (de 6 dias a 28 semanas) que sejam menores de 1 ano de idade, crianças portadoras de doença pulmonar crônica, decorrente da prematuridade até 2 anos de idade e em crianças com repercussões de cardiopatia congênita até o segundo ano de vida. A aplicação é realizada um mês antes do início da estação de maior incidência da doença, variando conforme o estado brasileiro. No sul, por exemplo, a aplicação é no período de março a agosto (SBP, 2017).

Observando as pneumonias adquiridas na comunidade, a bronquiolite viral aguda e a COVID-19, podemos perceber que essas possuem o mesmo mecanismo de contágio, e com isso, as mesmas medidas de prevenção. Além disso, a faixa etária para quadros clínicos com maior gravidade e com maior número de óbitos em decorrência dessas doenças é a mesma, crianças com 2 anos ou menos de idade. A partir disso, podemos esperar que as rígidas medidas tomadas para a prevenção da COVID-19 devam afetar indiretamente os números de casos de PAC e BAV durante o período da pandemia.

## **MÉTODOS**

### **Critérios de Elegibilidade**

Revisão bibliográfica integrativa de artigos científicos encontrados no PubMed entre Janeiro de 2013 e Maio de 2023.

## Busca e Fontes de informação

A pesquisa foi baseada na procura da seguinte combinação: “COVID-19 pediatric hospitalizations AND pneumonia AND bronchiolitis AND infectious respiratory diseases”, sendo utilizados filtros que incluíam artigos “full text”, “abstract”, em inglês e com publicações de 2013 até 06 de maio de 2023. Estudos que apresentaram correlação positiva ou negativa entre as doenças pulmonares infecciosas, internações pediátricas e Coronavírus foram incluídos. Também foi realizada uma busca manual nas listas de referência de estudos primários para estudos adicionais que satisfaçam os critérios de inclusão do trabalho.

## Seleção dos Estudos

Critérios de inclusão:

Estudos que apresentaram associações entre as doenças pulmonares infecciosas, internações pediátricas e Coronavírus foram incluídos. Também foi realizada uma busca manual nas listas de referência de estudos primários para estudos adicionais que satisfaçam os critérios de inclusão do trabalho.

Critério de exclusão:

Foram excluídos os artigos que apresentaram doenças virais respiratórias em crianças sem a comparação com dados anteriores ou posteriores da pandemia. Artigos que falam sobre intervenções farmacológicas, clima regional e que evidenciaram o tratamento e diagnóstico das doenças também foram excluídos.

## Extração dos Dados

Dois autores revisaram independentemente os títulos e os resumos e, quando necessário, os artigos completos para determinar se eles atendiam aos critérios de inclusão descritos acima, sendo elegíveis ou não à esta revisão. Houve concordância em todos os estudos quanto aos critérios de inclusão. Para cada estudo, foram extraídas informações sobre autoria, ano de publicação, população do estudo, país do estudo, desenho do estudo e desfechos primários e secundários avaliados.

## RESULTADOS

Foram analisados 32 artigos relacionados à associação entre as doenças respiratórias infecciosas e internação pediátrica, destes, contemplaram os critérios de inclusão 24 artigos. 8 foram excluídos por se incluírem nos critérios de exclusão. Portanto, 24 estudos foram selecionados para esta revisão.

| ARTIGO   | INCLUÍDO / EXCLUÍDO   |
|--|---|
| 1.Essentials in saline pharmacology for nasal or respiratory hygiene in times of COVID-19          | Fala sobre a mudança na epidemiologia da influenza e do vírus sincicial respiratório (VSR) durante a pandemia   |
| 2.Influenza and respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic: Time for a new paradigm? | Analisa os efeitos farmacológicos/ farmacodinâmicos da solução salina isotônica ou hipertônica para a infecção por SARS-CoV-2 e cuidados respiratórios. |

| ARTIGO   | INCLUÍDO / EXCLUÍDO   |
|--|---|
| 3. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease?   | Analisa como as intervenções não farmacêuticas (NPIs) afetaram a internação pediátrica por Bronquiolite   |
| 4. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap?                              | Discute várias situações que podem levar a epidemias maiores quando as intervenções não farmacêuticas (NPI) impostas pela epidemia de SARS-CoV-2 não forem mais necessárias.  |
| 5. Bronchiolitis, epidemiological changes during the SARS-CoV-2 pandemic<br>6. COVID-19 Pandemic Impact on Respiratory Infectious Diseases in Primary Care Practice in Children      | Analisa e compara os picos de bronquiolite sazonal antes e durante a pandemia de SARS-CoV-2. Avalia o impacto da pandemia na incidência das doenças respiratórias em um ambiente ambulatorial de atenção primária.                          |
| 7. Bronchiolitis and SARS-CoV-2  | Avaliou-se se o SARS-CoV-2 já estava disseminado nos países ocidentais antes de fevereiro de 2020, analisando o swab nasal de bebês com bronquiolite ou doença não infecciosa internados  |
| 8. Acute bronchiolitis during the COVID-19 pandemic  | Caracteriza a bronquiolite durante o quarto trimestre de 2020 e o papel desempenhado pelo SARS-CoV-2.   |
| 9. The incidence of infectious diseases and viruses other than SARS-CoV-2 amongst hospitalized children in Oslo, Norway during the Covid-19 pandemic 2020-2021                       | Investiga a incidência de doenças infecciosas e a incidência de outros vírus além do SARS-CoV-2 entre crianças  |
| 10. The impact of COVID-19 lockdown on infectious diseases epidemiology: The experience of a tertiary Italian Pediatric Emergency Department   | Descreve a taxa e os tipos de infecções respiratórias adquiridas na comunidade observadas em um pronto-socorro pediátrico durante as restrições relacionadas ao SARS-CoV-2 na Itália e compara os dados com o mesmo período do ano anterior |
| 11. Acute bronchiolitis and respiratory syncytial virus seasonal transmission during the COVID-19 pandemic in Spain: A national perspective from the pediatric Spanish Society (AEP) | Comparou visitas ao Departamento de Emergência Pediátrica, admissões por bronquiolite e casos de vírus sincicial respiratório (VSR) em 2020 com aqueles documentados nos quatro anos anteriores.  |
| 12. Impact of COVID-19 on Admissions and Outcomes for Children With Complex Chronic Conditions   | Relata o impacto da pandemia nas internações e nos resultados de crianças com condições crônicas complexas..  |
| 13. Inpatient Use and Outcomes at Children's Hospitals During the Early COVID-19 Pandemic  | Descreve o impacto da pandemia de COVID-19 no uso de pacientes internados em hospitais infantis   |
| 14. SARS-CoV-2 acute bronchiolitis in hospitalized children: Neither frequent nor more severe  | Estudo transversal de pacientes com bronquiolite e SARS-CoV-2 em crianças hospitalizadas com COVID-19 na Espanha  |
| 15. Outbreak of respiratory syncytial virus subtype ON1 among children during COVID-19 pandemic in Southern Taiwan   | Investigou a epidemiologia do VSR nos últimos cinco anos e comparou as manifestações clínicas deste surto com o período sem surto.  |
| 16. Unusual 2020 respiratory syncytial virus bronchiolitis season in Western Australia: Not explained by weather   | Descreveu a relação entre o clima e a incomum temporada de bronquiolite de 2020 na Austrália Ocidental durante a pandemia de COVID-19   |
| 17. Examining the interseasonal resurgence of respiratory syncytial virus in Western Australia   | Examinou a epidemiologia e o teste de SVR de internações com códigos respiratórios e comparou o fenótipo clínico de internações positivas para RSV entre 2019 e 2020  |

| ARTIGO  | INCLUÍDO / EXCLUÍDO  |
|---|--|
| 18.Low impact of SARS-CoV-2 infection among paediatric acute respiratory disease hospitalizations   | Descreve as características de crianças que necessitam de internação com doença respiratória aguda baixa (ALRD) durante a pandemia de SARS-CoV-2.  |
| 19.Early initiation of the respiratory syncytial virus season in 2021-2022, Greece  | Observou um aumento repentino inesperado de infecções por VSR entre crianças foi observado em setembro de 2021 na Grécia.  |
| 20.Impact of COVID-19 social distancing on viral infection in France: A delayed outbreak of RSV   | Analisou como a pandemia de COVID-19 e as medidas de bloqueio associadas modificaram profundamente o curso natural de infecções virais sazonais, como o vírus sincicial respiratório (VSR).  |
| 21.Bronchiolitis 2021-2022 epidemic: multicentric analysis of the characteristics and treatment approach in 214 children from different areas in Italy                                  | Avalia as características de apresentação, abordagem de tratamento e impacto da terapia médica em casos de bronquiolite em quatro hospitais pediátricos na Itália  |
| 22.Comparative epidemiology, hospital course, and outcomes of viral respiratory infections in hospitalized pediatric patients   | Caracteriza a epidemiologia, o curso hospitalar e os resultados das várias hospitalizações comuns relacionadas a vírus em crianças.  |
| 23.Pediatric hospital admissions, case severity, and length of hospital stay during the first 18 months of the COVID-19 pandemic in a   | Comparou retrospectivamente os dados pré-pandêmicos e pandêmicos do hospital terciário infantil da Suíça dos principais diagnósticos de internação, classificados por grupos de diagnóstico da CID-10, em um hospital infantil terciário na Suíça de 2017 a agosto de 2021.  |
| 24.Hospital admissions and need for mechanical ventilation in children with respiratory syncytial virus before and during the COVID-19 pandemic: a Danish nationwide cohort study       | Investigou o risco relacionado à idade de internações hospitalares associadas ao VSR e a necessidade de ventilação mecânica durante o ressurgimento do VSR no verão e no outono de 2021, em comparação com as quatro estações do VSR anteriores à pandemia de COVID-19.  |
| 25.Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Impact Caused by School Closure and National Lockdown on Pediatric Visits and Admissions for Viral and Nonviral Infections-a Time Series Analysis | Analisou uma série temporal de 871.543 atendimentos de emergência pediátrica que revelou que o bloqueio da doença de coronavírus 2019 (COVID-19) e o fechamento de escolas foram associados a uma diminuição significativa de doenças infecciosas disseminadas por transmissão aérea ou fecal-oral: resfriado comum, gastroenterite, bronquiolite, e otite aguda. Nenhuma alteração foi encontrada para infecções do trato urinário. |
| 26. A Case Report of Postinfectious Bronchiolitis Obliterans After Coronavirus Disease 2019 in a 10-Year-Old Child  | Relata um caso raro de menino de 10 anos com bronquiolite obliterante pós-infecciosa que se desenvolveu após pneumonia causada por síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2   |
| 27.Effect of lockdowns on the epidemiology of pediatric respiratory disease-A retrospective analysis of the 2021 summer epidemic  | Quantificou os efeitos do(s) confinamento(s) na incidência de doenças respiratórias pediátricas.   |
| 28.A 14-year Prospective Study of Human Coronavirus Infections in Hospitalized Children: Comparison With Other Respiratory Viruses  | Descrever infecções por COVID19 em crianças hospitalizadas em um estudo prospectivo de vigilância por 14 anos e compará-las com outros vírus respiratórios.  |



| ARTIGO  | INCLUÍDO / EXCLUÍDO  |
|---|--|
| 29. Severe viral respiratory infections in the pre-COVID era: A 5-year experience in two pediatric intensive care units in Italy  | Estudo retrospectivo incluindo todos os pacientes com idade entre 2 e 18 meses com infecção respiratória viral confirmada, requerendo admissão na UTIP de setembro a março entre 2015 e 2019, foi realizado no Hospital Infantil Bambino Gesù em Roma, Itália                                  |
| 30. A Hypothesis-Generating Prospective Longitudinal Study to Assess the Relative Contribution of Common Respiratory Viruses to Severe Lower Respiratory Infections in Young Children | Estudo prospectivo longitudinal de caso-controle, avaliando a prevalência de vírus LRI versus AdV/RV/CoV em ALRI [pneumonia alveolar adquirida na comunidade (CAAP) e bronquiolite] durante a internação (visita 1), 7-14 dias (visita 2) e 28-35 dias (visita 3) em crianças de 2 a 17 meses. |
| 31. The burden of non-SARS-CoV2 viral lower respiratory tract infections in hospitalized children in Barcelona (Spain): A long-term, clinical, epidemiologic and economic study       | Descreveu as características epidemiológicas, clínicas, virológicas e econômicas das internações pediátricas por infecções virais do trato respiratório inferior.  |
| 32. Respective roles of non-pharmaceutical interventions in bronchiolitis outbreaks: an interrupted time-series analysis based on a multinational surveillance system                 | Avalia o impacto respectivo de cada intervenção não farmacêutica nos surtos de bronquiolite em 14 países europeus.   |

## CONCLUSÕES

A revisão sobre os artigos que discutem sobre o impacto do COVID-19 no perfil de internações pediátricas por doenças pulmonares infecciosas abrangem uma variedade de tópicos relacionados. Os 24 artigos selecionados fornecem uma visão abrangente dos efeitos da pandemia nas internações pediátricas e nas doenças respiratórias em crianças. Alguns estudos indicaram que durante a pandemia, houve uma redução na incidência de influenza e vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças. Isso pode estar relacionado às medidas de prevenção adotadas, como o distanciamento social e o uso de máscaras, que ajudaram a reduzir a transmissão desses vírus.

As intervenções não farmacêuticas, como a higiene das mãos, que ajudaram a reduzir a transmissão desses vírus, tiveram um efeito significativo na redução das internações pediátricas por bronquiolite. No entanto, a diminuição nas internações também pode ter levado a um maior número de casos graves que requerem hospitalização quando comparados aos anos anteriores.

Essas medidas ajudaram a diminuir a propagação de doenças respiratórias e, conseqüentemente, a demanda por hospitalizações. Alguns estudos relataram uma diminuição geral nas consultas ambulatoriais por doenças respiratórias durante a pandemia, provavelmente devido às medidas de distanciamento social e ao uso de máscaras. A pandemia também afetou o uso de recursos hospitalares pediátricos, com uma redução na demanda por internações por doenças respiratórias sazonais, como bronquiolite. Isso pode ter liberado recursos para o tratamento de pacientes com COVID-19 e outras condições médicas urgentes.

Em conclusão, os artigos analisados fornecem uma visão abrangente sobre o impacto da pandemia de COVID-19 no perfil de internações pediátricas por doenças pulmonares infecciosas. Evidências consistentes indicam mudanças significativas na epidemiologia

de doenças como influenza, vírus sincicial respiratório (VSR) e bronquiolite durante a pandemia.

As medidas de prevenção não farmacêuticas (NPIs), como o distanciamento social, o uso de máscaras e as restrições de movimento, tiveram um efeito positivo na redução da incidência de doenças respiratórias em crianças. Observou-se uma diminuição geral nas consultas ambulatoriais, internações e casos graves de bronquiolite durante o período da pandemia.

No entanto, é importante monitorar de perto as mudanças na epidemiologia dessas doenças, uma vez que o relaxamento das medidas de prevenção pode levar a ressurgimentos repentinos. Além disso, a pandemia teve impactos específicos nas internações e resultados de crianças com condições crônicas complexas, que enfrentam riscos aumentados de complicações relacionadas à COVID-19 e dificuldades no acesso a cuidados médicos adequados.

Esses achados ressaltam a importância das estratégias de prevenção contínua e da adaptação das abordagens de manejo de doenças respiratórias em crianças, mesmo após o controle da pandemia. A compreensão desses impactos nos ajuda a direcionar os esforços para proteger a saúde respiratória das crianças, garantir o acesso a cuidados médicos adequados e alocar recursos hospitalares de maneira eficiente.

No futuro, mais pesquisas e monitoramento contínuo serão necessários para avaliar o impacto a longo prazo da pandemia nas internações pediátricas por doenças pulmonares infecciosas e para desenvolver estratégias eficazes de prevenção e controle em situações de crise de saúde pública. A saúde e o bem-estar das crianças devem permanecer como uma prioridade, considerando o impacto abrangente da pandemia no sistema de saúde pediátrica e nas comunidades como um todo.

## **FINANCIAMENTO, CONFLITOS DE INTERESSE E ORIGINALIDADE**

Não houve financiamento para o presente trabalho. Os autores declaram não haver conflitos de interesse e o artigo não foi publicado em outro lugar.

## **REFERÊNCIAS**

ALVES, JCT.; LOPES, CRC.; GUZZI, GP.; PINTO, MV.; RIBEIRO, LMM.; SILVA, SBIME.; et.al. Impacto da pandemia de COVID-19 na epidemiologia pediátrica. *Rsid.Pediatr.*, v. 10, n. 3, p. 1-4, 2020.

ANDINA-MARTINEZ, D. et al. SARS-CoV-2 acute bronchiolitis in hospitalized children: Neither frequent nor more severe. *Pediatric Pulmonology*, v. 57, n. 1, p. 57–65, 2021.

ANGOULVANT, F. et al. COVID-19 pandemic: Impact caused by school closure and national lockdown on pediatric visits and admissions for viral and non-viral infections, a time series analysis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 72, n. 2, 2020.

BARALDI, E. et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Ital J Pediatr*: v. 40, n. 65, 2014.

BEN-SHIMOL, S. et al. A Hypothesis-Generating Prospective Longitudinal Study to Assess the Relative Contribution of Common Respiratory Viruses to Severe Lower Respiratory Infections in Young Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 42, n. 5, p. 396–404, 2023.

BINNS, E. et al. Influenza and respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic: Time for a new paradigm? *Pediatric Pulmonology*, v. 57, n. 1, p. 38–42, 2022.

BÖGLI, J. et al. Pediatric hospital admissions, case severity, and length of hospital stay during the first 18 months of the COVID-19 pandemic in a tertiary children's hospital in Switzerland. *Infection*, 2022.

BUNYAVANICH, S.; VICENCIO, A. Expressão gênica nasal da enzima conversora de angiotensina 2 em crianças e adultos. *JAMA*: v.323, ed.23, p. 2427-2429, 2020.

CABALLERO, M. T.; POLACK, F. P.; STEIN, R. T. Bronquiolite viral em neonatos jovens: novas perspectivas para manejo e tratamento. *Jornal de Pediatria*, v. 93, n. 1, p. 75-83, 2017.

CALVO, C. et al. A 14-year Prospective Study of Human Coronavirus Infections in Hospitalized Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, v. 39, n. 8, p. 653–657, 2020.

CARLONE, G. et al. Bronchiolitis 2021-2022 epidemic: multicentric analysis of the characteristics and treatment approach in 214 children from different areas in Italy. *European Journal of Pediatrics*, v. 182, n. 4, p. 1921–1927, 2023.

CARVALHO, W.B. DE; JOHNSTON, C.; FONSECA, M.C. Bronquiolite aguda, uma revisão atualizada. *Revista da Associação Médica Brasileira [online]*, v. 53, n. 2, p. 182-188, 2007.

CASTRO, R. E. V.de. Bronquiolite: revisão sistemática das diretrizes de prática clínica. *Pebmed*, 2019. Disponível em: <<https://pebmed.com.br/bronquiolite-revisao-sistematica-das-diretrizes-de-pratica-clinica/>>. Acesso em: set. 2021.

CDC, 2021a- Centers for Disease Control and Prevention. How COVID-19 spreads, 2021. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>>. Acesso em: 8 de novembro de 2021.

CDC, 2021b-Centers for disease control and prevention. Symptoms of

CHACÓN-AGUILAR, R.; OSORIO-CÂMARA, J.M.; et al. COVID-19: Fever syndrome and neurological symptoms in a neonate. *An Pediatr (Eng Ed)*, v. 92, e.6, p.373-4, 2020.

CHIAPINOTTO, S.; SARRIA, EE.; MOCELIN, HT.; LIMA, JAB.; MATTIELLO, R.; FISCHER, GB. Impact of non-pharmacological initiatives for COVID-19 on hospital admissions due to pediatric acute respiratory illnesses. *Pediatr Respir Rev.*, v. 39, p. 3-8, 2021.

*Clinical Virology*, v. 145, p. 105027, 2021.

COHEN, R. et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infectious Diseases Now*, v. 51, n. 5, p. 418–423, 2021.

COLLINS, P.L.; FEARN, R.; GRAHAM, B.S. Respiratory Syncytial Virus: Virology, Reverse Genetics, and Pathogenesis of Disease. In: ANDERSON, L.; GRAHAM, B. (eds.). *Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines. Current Topics in Microbiology and Immunology*, v. 372. Springer, Berlin, Heidelberg.

CORONAVÍRUS. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>>. Acesso em: 9 de novembro de 2021.

CORRÊA, R. de A.; TEIXEIRA, P.J.Z.. Pneumonias: pneumonia adquirida na comunidade. In: CORRÊA DA SILVA, Luiz Carlos (org); HETZEL, Jorge Lima (coed.). *Pneumologia: princípios e prática*. Porto Alegre: Artmed, cap. 38, p. 290 – 303, 2012.

CRUZ, R.M. et al. COVID-19: emergência e impactos na saúde e no trabalho. *Rev. Psicol., Organ. Trab.*, Brasília, v. 20, n. 2, p. 1-3, 2020.

DATASUS. TabNet, 2021. Tecnologia da informação a serviço do SUS. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso

DE LUCA, M. et al. Severe viral respiratory infections in the pre-COVID era: A 5-year experience in two pediatric intensive care units in Italy. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, v. 17, n. 1, p. e13038, 2023.

DELESTRAIN, C. et al. Impact of COVID-19 social distancing on viral infection in France: A delayed outbreak of RSV. *Pediatric Pulmonology*, v. 56, n. 12, p. 3669–3673, 2021.

DEMILINE, M. et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: A perspective from environmental virology. *Genetics and molecular biology*, v. 44, 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/gmb/a/hdbf46s9JP7PPsCgTd7Z4PH/?lang=en#>>

Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em pediatria - 2007. *Jornal Brasileiro de Pneumologia [online]*, v. 33, suppl 1, pp. s31-s50, 2007.

DOPFER, C.; WETZKE, M.; ZYCHLINSKY, SCHARFF, A.; MUELLER, F.; DRESSLER, F.; BAUMANN, U.; et al. COVID-19 related reduction in pediatric emergency healthcare utilization- a concerning trend. *BMC Pediatr.*, v. 20, n. 1, p. 427, 2020.

FIOCRUZ. Fiocruz analisa dados sobre mortes de crianças por Covid-19. Portal Fiocruz, 2021. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-analisa-dados-sobre-mortes-de-criancas-por-covid-19>>. Acesso em: 23/11/2021.

FLORES-PÉREZ, P. et al. Acute bronchiolitis during the COVID-19 pandemic. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clínica (English Ed.)*, v. 40, n. 10, p. 572–575, 2022.

FOLEY, D. A. et al. Examining the interseasonal resurgence of respiratory syncytial virus in Western Australia. *Archives of Disease in Childhood*, p. archdischild-2021-322507, 2021.

GAVISH, R.; LEVINSKY, Y.; DIZITZER, Y.; BILAVSKY, E.; LIVNI, G.; PIROGOVSKY, A.; et al. The COVID-19 pandemic dramatically reduced admissions of children with and without chronic conditions to general paediatric wards. *Acta Paediatr.* v. 110, n. 7, p. 2212–2217, 2021.

GUAN, W.J. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* v. 382, n.18, p. 1708–1720, 2020.

GUITART, C. et al. Bronchiolitis, epidemiological changes during the SARS-CoV-2 pandemic. *BMC Infectious Diseases*, v. 22, n. 1, 2022.

GUITART, C.; BOBILLO-PEREZ, S.; ALEJANDRE, C.; ARMERO, G.; LAUNES, C.; CAMBRA, FJ.; et al. Bronchiolitis, epidemiological changes during the SARS-CoV-2 pandemic. *BMC Infect Dis.*, v. 22, n. 1, p. 84, 2022.

HALL, C. B. et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*: v. 360, n. 6, p. 588–598, 2009.

HOEPPNER, T.; BLYTH, C. C.; BORLAND, M. Unusual 2020 respiratory syncytial virus bronchiolitis season in Western Australia: Not explained by weather. *Emergency Medicine Australasia*, v. 34, n. 4, p. 636–638, 2022.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, v.181, p. 271–80, 2020.

HUH, K.; KIM, YE.; JI, W.; KIM, DW.; LEE, EJ.; KIM, JH.; et.al. Decrease in hospital admissions for respiratory diseases during the COVID-19 pandemic: a nationwide claims study. *Thorax*, v. 76, n. 9, p. 939–941, 2021.

HUIJGHEBAERT, S.; HOSTE, L.; VANHAM, G. Essentials in saline pharmacology for nasal or respiratory hygiene in times of COVID-19. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 77, n. 9, p. 1275–1293, 2021.

IRFAN, O.; MUTTALIB, F.; et al. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*, 2021. v. 106, p. 440-8.

KAUR, R. et al. COVID-19 Pandemic Impact on Respiratory Infectious Diseases in Primary Care Practice in Children. *Frontiers in Pediatrics*, v. 9, n. 13, 2021.

KNUDSEN, P. K. et al. The incidence of infectious diseases and viruses other than SARS-CoV-2 amongst hospitalised children in Oslo, Norway during the Covid-19 pandemic 2020–2021. *Journal of Clinical Virology Plus*, v. 2, n. 1, p. 100060, 2022.

KRUIZINGA, M. D. et al. Effect of lockdowns on the epidemiology of pediatric respiratory disease-A retrospective analysis of the 2021 summer epidemic. *Pediatric Pulmonology*, v. 58, n. 4, p. 1229–1236, 2023.

KRUIZINGA, MD.; PEETERS, D.; VAN VEEN, M.; VAN HOUTEN.; M, WIERINGA, J.; NOORDZIJ, JG. et al. The impact of lockdown on pediatric ED visits and hospital admissions during the COVID19 pandemic: a multicenter analysis and review of the literature. *Eur J Pediatr.*, v. 180, n. 7, p. 2271-2279, 2021.

LEÃO, E.; CORRÊA, E. J. *Pediatria Ambulatorial*, 5. ed. Belo Horizonte: COOPMED, 2013. 10 LUISI, F. O papel da fisioterapia respiratória na bronquiolite viral aguda, *Porto Alegre: Scientia Medica*, v. 18, n. 1, p. 39-44, 2008.

LEE, M. et al. A Case Report of Postinfectious Bronchiolitis Obliterans After Coronavirus Disease 2019 in a 10-Year-Old Child. *Journal of Korean Medical Science*, v. 37, n. 31, p. e246, 2022.

LENGLART, L. et al. Respective roles of non-pharmaceutical interventions in bronchiolitis outbreaks: an interrupted time-series analysis based on a multinational surveillance system. *The European Respiratory Journal*, v. 61, n. 2, p. 2201172, 2023.

LIMA, A.A.; CARVALHO, A.C.P.; AZEVEDO, A.CP. Avaliação dos padrões de dose em radiologia pediátrica. *Radiologia Brasileira*, v. 37, n. 4, p. 279-282, 2004.

LIN, T.-Y. et al. Outbreak of respiratory syncytial virus subtype ON1 among children during COVID-19 pandemic in Southern Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2022.

LORENZ, N.; TREPTOW, A.; et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in a newborn presenting with encephalitic symptoms. *Pediatr Infect Dis J.*, v.39, p. 212.

LUO, L.; LIU, D.; et al. Contact settings and risk for transmission in 3410 close contacts of patients with COVID-19 in Guangzhou, China: a prospective cohort study. *Annals of Internal Medicine*, v. 173, n.11, p.879-87, 2020.

MACIEL, E. L. N. et al. COVID-19 em crianças, adolescentes e jovens: estudo transversal no Espírito Santo, 2020. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 30, n. 4, e20201029, 2021.

MANSON, J. J.; CROOKS, C.; NAJA, M.; LEDLIE, A. et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*, v. 2, n. 10, p. e594-e602, 2020.

MARCHIORI, E.; SANTOS, M.L.. *Introdução à Radiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

MARKHAM, J. L. et al. Impact of COVID-19 on Admissions and Outcomes for Children With Complex Chronic Conditions. *Hospital Pediatrics*, v. 12, n. 4, p. 337–353, 2022.

MARKHAM, J. L. et al. Inpatient Use and Outcomes at Children’s Hospitals During the Early COVID-19 Pandemic. *Pediatrics*, v. 147, n. 6, p. e2020044735, 2021.

MELÉ, M. et al. Low impact of SARS-CoV-2 infection among paediatric acute respiratory disease hospitalizations. *The Journal of Infection*, v. 82, n. 3, p. 414–451, 2021.

MEYEROWITZ, E.A.; RICHTERMAN, A.; et al. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. *Annals of Internal Medicine*, v.174, n.1, p.69-79, 2021.

MILANI, G. P. et al. Bronchiolitis and SARS-CoV-2. *Archives of Disease in Childhood*, v. 106, n. 10, p. 999–1001, 2021.

MOLINA GUTIÉRREZ, MÁ.; RUIZ DOMÍNGUEZ, JÁ.; BUENO BARRIOCANAL, M.; DE MIGUEL LAVISIER, B.; LÓPEZ LÓPEZ, R. et al. Impacto de la pandemia COVID-19 em urgencias: primeros hallazgos en un hospital de Madrid [Impact of the COVID-19 pandemic on emergency department: Early findings from a hospital in Madrid]. *An Pediatr (Engl Ed)*, v. 93, n. 5, p. 313-322, 2020.

NOTEJANE, M.; CASURIAGA, A.; VOMERO, A.; PANDOLFO, S.; GIACHETTO, G.; PÉREZ, W.; LOURIDO, L.; GARCÍA, G.; BENTANCOR, M. Aplicación de oxigenoterapia por cánula nasal de alto flujo versus oxigenación por bajo flujo en neonatos con bronquiolitis hospitalizados em salas de un centro de referencia en Uruguay. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, v. 89, n. 4, p. 257-263, 2018.

NYGAARD, U. et al. Hospital admissions and need for mechanical ventilation in children with respiratory syncytial virus before and during the COVID-19 pandemic: a Danish nationwide cohort study. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, v. 7, n. 3, p. 171–179, 2023.

ONAKPYA, I.O.J.; HENEGHAN, C.J; et al. SARS-CoV-2 and the role of fomite transmission: a systematic review. *F1000Res*, v.24, p 10:233, 2021.

OPAS, 2021 -Organização Pan-Americana da Saúde. Histórico da pandemia de covid19. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>>. Acesso em: 03 de novembro de 2021.

PAPPA, S. et al. Early initiation of the respiratory syncytial virus season in 2021–2022, Greece. *Journal of Medical Virology*, 2022.

REN, Li-Li. et al., 2020. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese Medical Journal*, v.133, n.9, p.1015-1024, 2020.

ROTULO, G. A. et al. The impact of COVID-19 lockdown on infectious diseases epidemiology: The experience of a tertiary Italian Pediatric Emergency Department. *The American Journal of Emergency Medicine*, v. 43, p. 115–117, 2021.

ROTULO, GA.; PERCIVALE, B.; MOLTENI, M.; NAIM, A.; BRISCA, G.; PICCOTTI, E.; et al. The impact of COVID-19 lockdown on infectious diseases epidemiology: The experience of a tertiary Italian Pediatric Emergency Department. *Am J Emerg Med.*, v. 43, p. 115-117, 2021.

RUBENS, J.H.; AKINDELE, N.P; et al. Acute covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ*, p. 372, n. 385, 2021.

SBP - SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Cardiologia, Imunizações, Infectologia, Neonatologia e Pneumologia: Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR). 2017.

SBP - SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Pneumologia: Pneumonia adquirida na comunidade na infância, n. 3, 2018.

SIDDIQI, H. K.; MEHRA, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*, v. 39, n. 5, p. 405-407, 2020.

SILVA, RA.; LEAL, IA.; GONÇALVES, FM.; SETTI, RF.; TAVARES, MC.; SOUZA, CV.; et al. Influência do distanciamento social causado pela pandemia da COVID-19 no número de atendimentos de emergência e internações em pediatria. – *Revista de Pediatria SOPERJ*, v. 21, n. 2, p. 57-61, 2021.

SINELLI, M.; PATERLINI, G.; et al. Early neonatal SARS-CoV-2 infection manifesting with hypoxemia requiring respiratory support. *Pediatrics*. v.146, n.1, p. 2020-1121, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes Clínicas de Saúde Suplementar. Bronquiolite aguda: Tratamento e Prevenção. 2011.



TORRES-FERNANDEZ, D. et al. Acute bronchiolitis and respiratory syncytial virus seasonal transmission during the COVID-19 pandemic in Spain: A

TRIPATHI, S.; AL-SAYYED, B.; GLADFELTER, T. R. Comparative epidemiology, hospital course, and outcomes of viral respiratory infections in hospitalized pediatric patients. *Indian Journal of Medical Microbiology*, v. 39, n. 1, p. 24–29, 2021.

VAN BRUSSELEN, D. et al. Bronchiolitis in COVID-19 times: a nearly absent disease? *European Journal of Pediatrics*, v. 180, n. 6, p. 1969–1973, 2021.

VAN DOORN, A.S.; MEIJER, B.; FRAMPTON, C.M.A.; et al. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. *Aliment Pharmacol Ther.*, v. 52, n.8, p.1276-88, 2020.

WHO, 2021a - World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions – scientific brief, 2020.

WHO, 2021b - World Health Organization. Coronavírus disease Covid19. Disponível em: < [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3) >. Acesso em: 04 de novembro de 2021.

# Leucemia Linfoide Aguda em crianças: Uma revisão da literatura

Djuly Pereira Rutz<sup>1</sup>, Gabriela Resmini Durigon<sup>1</sup>, Roberta Horlle Lahude<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Acadêmicas do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil.

\*Autor correspondente: Roberta Horlle Lahude – Docente do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil. E-mail: roberta.lahude@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a neoplasia maligna infantojuvenil mais comum. Nesta doença ocorrem danos na produção de células sanguíneas pela medula óssea. Na LLA, ocorre expansão clonal de linfoblastos na MO que substituem as demais células produzidas. Os linfoblastos são liberados para o sangue periférico e para outros setores do sistema linfoide (baço, fígado, linfonodos) (CAMPBELL., 2009; LIPTON *et al.*, 2022).

Sua incidência nos Estados Unidos é de 3-4 casos por 100.000, representando aproximadamente um terço das neoplasias infantis, sendo mais frequente entre 2 e 5 anos. A grande maioria dos casos não tem causa conhecida, contudo, existe uma incidência aumentada associada a alguns fatores de risco ambientais, tais como fatores genéticos como por exemplo a Síndrome de Down (HORTON *et al.*, 2022).

Os sintomas mais comuns são febre, dor óssea, hematomas, linfonodomegalia e hepatoesplenomegalia. Dessa forma, a suspeita diagnóstica é realizada a partir da história clínica, exame físico e exames laboratoriais. O diagnóstico definitivo faz-se por aspirado/biópsia de MO. É coletado sangue para o medulograma, fenotipagem, cariótipo e análise molecular (HORTON *et al.*, 2022).

## MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi realizada a partir de uma pesquisa na plataforma UpToDate utilizando o descritor “Leucemia Linfoide Aguda na Infância” sendo analisados os artigos de 2022 e 2023 que falassem sobre a doença na pediatria. Foram excluídos artigos que falassem exclusivamente do tratamento e que relatassem a doença em adultos, além disso, foi utilizado o Manual de Pediatria, hematologia e oncologia pediátrica.

## RESULTADOS

A LLA pode ser de difícil distinção de outras doenças benignas autolimitadas, pois sua apresentação é, na maioria dos casos, inespecífica. As características clínicas mais comumente encontradas nos portadores da doença são hepatomegalia (68%), esplenomegalia (63%), febre (61%), linfadenopatia (50%), hematomas, petéquias (48%) (PILLAI *et al.*, 2022). Elas ocorrem em decorrência de invasão da medula óssea e/ou do sistema linfoide (HORTON *et al.*, 2022). Existem, ainda, apresentações menos comuns, decorrentes de invasão leucêmica extramedular como a cefaleia (invasão do sistema nervoso

central) e o aumento testicular (invasão dos testículos). Os dois locais são, respectivamente, segundo e terceiro locais invadidos por blastos. A presença de massa mediastinal pode ocorrer na LLA de células (PILLAI *et al.*, 2022).

O diagnóstico presuntivo é feito pela soma da clínica com hemograma completo. As alterações do hemograma são anemia, em geral, leve-moderada; plaquetopenia em 90% dos casos e, o número de leucócitos pode ser normal, abaixo ou acima do normal (LIPTON *et al.*, 2022). Um raio x de tórax, nas incidências anteroposterior e perfil, é realizado para avaliar possível presença de massa mediastinal, que ocorre na LLA (HORTON *et al.*, 2022).

O diagnóstico definitivo é realizado através do aspirado e biópsia de medula óssea. Para avaliação do envolvimento cerebral, coleta-se líquido cefalorraquidiano através de punção lombar. O material coletado no aspirado de MO é usado para realizar o medulograma, que consiste na distensão do sangue da medula em uma lâmina e sua visualização no microscópio, realizado por um hematologista, sendo possível analisar se há presença de blastos e qual sua morfologia; a Imunofenotipagem por citometria de fluxo; o cariótipo e os estudos moleculares.<sup>3</sup> A morfologia pode variar desde células pequenas com citoplasma escasso, cromatina nuclear condensada e nucléolos indistintos a células grandes com moderada quantidade de citoplasma, cromatina dispersa e nucléolos múltiplos; além disso, grânulos citoplasmáticos azurofílicos grosseiros podem se fazer presentes, entretanto, bastonetes de Auer estão ausentes. A aparência dos linfoblastos em espécimes de biópsia é geralmente uniforme, porém, os núcleos podem ter diferentes formatos, entre eles, redondos, ovais, recortados ou contorcidos, com cromatina finamente dispersa e nucléolos que podem variar de imperceptíveis a proeminentes. A imunofenotipagem por citometria de fluxo usando um painel de anticorpos, identifica a linhagem celular dos blastos: linfoblastos da linhagem B são positivos para CD19 (altamente específico para linhagem B), CD10, CD79a citoplasmático e CD22 citoplasmático; embora por si só não seja específico, sua positividade em combinação ou expressão de alta intensidade suporta fortemente o diagnóstico; os linfoblastos B devem ser negativos para CD3 (antígeno de células T) e negativos para mieloperoxidase (MPO); porém, em alguns casos, a expressão de certos antígenos mieloides não exclui o diagnóstico; os linfoblastos da linhagem T são positivos para CD3 citoplasmático (altamente específico para linhagem T) ou de superfície e negativos para antígenos de células B e MPO (HORTON *et al.*, 2023; PILLAI *et al.*, 2022).

Quanto à citogenética e a genética molecular, as anormalidades observadas na LLA têm significado biológico e são preditores diretos no prognóstico da doença. Na LLA infantojuvenil 75% dos casos possuem alguma alteração cromossômica. Pode haver hiperploídia ou hipoploídia, fusões gênicas e outras alterações. Como exemplo, podemos citar a fusão dos genes BCR/ABL t(9;22), também conhecido como cromossomo Filadélfia (Ph), ocorre em apenas 3% dos casos das LLAs pediátricas. O prognóstico desses pacientes melhora significativamente com a introdução de inibidor de tirosina quinase (TKI) no tratamento. Outro tipo de alteração gênica é o rearranjo do gene MLL que afeta 80% dos casos da LLA do lactente (< de 1 ano de idade) (PILLAI *et al.*, 2022; LIPTON *et al.*, 2022).

Quanto ao prognóstico, vários fatores influenciam, em menor ou maior grau, no prognóstico do paciente. Em resumo, são fatores de bom prognóstico: idade ao diagnóstico entre 2 e 6 anos, contagem de leucócitos ao diagnóstico menor que 50.000, fusão gênica ETV6 - RUNX1 t(12;21). Entre os fatores de maus prognósticos estão o imunofenótipo de células T, hipoploídia menor que 44 cromossomos, rearranjo MML, fusão BCR-ABL (PILLAI *et al.*, 2022; LIPTON *et al.*, 2022).

Há vários protocolos de sucesso para o tratamento da LLA. Tais protocolos, em geral, são divididos nas seguintes fases, nesta ordem cronológica: a indução da remissão, a consolidação ou intensificação da remissão, a reindução e a manutenção. Algumas situações necessitam de um manejo especial, como a LLA positiva para cromossomo Filadélfia (Ph+) e LLA semelhantes ao cromossomo Ph; a síndrome de Down, por serem mais suscetíveis à toxicidade do tratamento (HORTON *et al.*, 2023; LIPTON *et al.*, 2022).

Um dos protocolos mais utilizados para o tratamento das LLA B e T é o protocolo BFM (Berlim-Frankfurt-Munich). Ele estabelece a estratificação dos pacientes conforme grupos de risco: de baixo risco, de médio risco e de alto risco, classificação baseada nos fatores prognósticos, alguns, supracitados. A base do tratamento é a quimioterapia combinada. A quimioterapia de indução consiste no uso de glicocorticoide, vincristina, daunorrubicina e asparaginase (ou suas variações) e quimioterapia intratecal com metotrexato (PILLAI; CAROLL, 2022, p. 423). Na LLA de baixo risco, faz-se duas doses de daunorrubicina, enquanto na LLA de médio e alto risco, são feitas quatro doses do quimioterápico. Se há acometimento do SNC são feitas duas quimioterapias intratecais há mais em relação à LLA com SNC negativo (ORKIN *et al.*, 2014).

A segunda fase, chamada de consolidação ou bloco M nos casos de baixo e médio risco, inclui o uso de mercaptopurina, Metotrexato e quatro quimioterapias intratecais. Para pacientes com LLA de alto risco, a consolidação é consideravelmente mais intensa se comparada ao Bloco M. Consiste em 3 subfases: Bloco HR1, HR2, HR3. Em cada bloco há variações na combinação de quimioterápicos, entre eles dexametasona, ciclofosfamida, Vincristina, Daunorrubicina, citarabina, asparaginase e quimioterapias intratecais. A toxicidade dessas combinações é significativa, levando a efeitos adversos como a mucosite, neutropenia febril e até infecções graves (ORKIN *et al.*, 2014).

Após a fase de consolidação, há uma terceira fase, a reindução. A reindução, se não há maiores complicações, é feita ambulatorialmente. Consiste no uso de dexametasona e na combinação de quimioterápicos, a maioria usados na fase de indução (ORKIN *et al.*, 2014).

Por fim, a quimioterapia de manutenção engloba o uso de mercaptopurina e metotrexato via oral. A fase de manutenção tem duração de alguns meses, até que complete um ano do início do protocolo (ORKIN *et al.*, 2014).

A resposta ao tratamento é verificada através da Doença Residual Mínima (DRM). Em dias específicos do protocolo é feito um aspirado de MO. O resultado da DRM deve ser menor que 1% no "D8" da indução e menor que 0,01% no D29 da mesma fase do protocolo. Caso o último resultado citado seja maior que 0,01%, o paciente tem indicação de Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH). O TCTH também é indicado se, em alguma fase do protocolo, houver refratariedade da doença ao tratamento quimioterápico ou recaída da LLA após o tratamento. Entretanto, é necessário ressaltar que o TCTH é um procedimento de grande morbimortalidade. É muito comum a ocorrência da Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH), principalmente a cutânea e a do Trato Gastrointestinal. Ela ocorre quando as células T do doador respondem aos antígenos histoincompatíveis do hospedeiro. O manejo da DECH envolve o uso de infecções fúngicas invasivas, de difícil tratamento. O prognóstico da LLA piora quando há a necessidade de TCTH (LIPTON *et al.*, 2022; ORKIN *et al.*, 2014).

A Imunoterapia tem sido cada vez mais estudada e considerada quando ocorre recaída ou refratariedade da doença. Porém o TCTH, apesar de seus riscos, ainda tem resultados superiores. Porém, o tratamento das LLA com imunobiológicos mostra bons

resultados em alguns casos e seu futuro é promissor (HORTON *et al.*, 2023; LIPTON *et al.*, 2022).

## DISCUSSÃO

A Leucemia Linfoblástica Aguda é uma doença que teve redução significativa na mortalidade e morbidade nos últimos anos. Tal fato se deve aos avanços no diagnóstico e no tratamento da doença. Os estudos constantes, que testaram a combinação de corticosteróides sistêmicos com imunossuppressores adicionais (além dos que já estão sendo usados como profilaxia da DECH aguda. São comuns as infecções graves, como asquimioterápicos, resultaram em uma melhora drástica no prognóstico da LLA. No caso das LLA B de baixo risco e de risco intermediário a sobrevida em 5 anos é de 90 - 95%. A LLA de alto risco e a de células T também apresentaram melhora do prognóstico, mas a sobrevida em 5 anos é consideravelmente menor, em torno de 50% (PILLAI *et al.*, 2022; CAMPBELL *et al.*, 2009).

Cabe ressaltar que não existe profilaxia ou orientações de prevenção dessa doença, pois na maioria dos casos não são secundárias a fatores ambientais, mas genéticos. Um melhor prognóstico pode ser atingido quando há o diagnóstico precoce das LLA. Um olhar atento aos sinais e sintomas da doença, que cabe principalmente aos pediatras e o pronto encaminhamento ao hematologista ou oncologista pediátricos são de suma importância para o resultado do tratamento. Dessa forma, destaca-se a necessidade de capacitação e orientação dos pediatras e dos familiares em relação aos sinais e sintomas da LLA (HORTON *et al.*, 2022., HORTON *et al.*, 2022).

O tratamento com terapias-alvo é alvo constante de estudos atuais e mostram-se promissores. Eles evitariam os efeitos colaterais indesejáveis da quimioterapia e as infecções decorrentes da imunossupressão causadas pelos quimioterápicos. Esse parece ser o futuro do tratamento das leucemias (ORKIN *et al.*, 2014).

## REFERÊNCIAS

CAMPBELL, M. *et al.* ALL IC-BMF 2009: A Randomized Trial of the I-BMF-SG for the Management of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Final Version of Therapy Protocol. 2009.

ORKIN, S. H. *et al.* Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. Reino Unido: Elsevier, 2014.

LIPTON, J. M., LANZKOWSKY, P. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 7th ed. San Diego: Elsevier, 2022. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821671-2.00004-0>

HORTON, T. M.; MCNEER, J. L. Treatment of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children and adolescents. UpToDate, jun. 2022. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=LLA%20em%20crian%C3%A7as&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=LLA%20em%20crian%C3%A7as&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2) . Acesso em: 05 ago. 2023.

HORTON, T. M.; STEUBER, P.; ASTER, J. C. Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children. UpToDate, nov. 2022. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children?search=LLA%20em%20crian%C3%A7as&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children?search=LLA%20em%20crian%C3%A7as&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Acesso em: 09 ago. 2023.

PILLAI, P. M.; CAROLL, W. L. Acute lymphoblastic leucemia. *In*: LIPTON, Jeffrey M., LANZKOWSKY, Philip (org.). *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 7th ed. Amsterdam: Elsevier, p. 413-434, 2022.

# Perfil dos pacientes pediátricos sob cuidados paliativos e atuação das equipes da atenção primária à saúde

Eduarda Gempka Bresolin<sup>1</sup>, Paola Suelen Klein<sup>1</sup>, Paula Michele Lohmann<sup>2</sup>, Guilherme Liberato da Silva<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari – Univates. Lajeado - RS, Brasil;

<sup>2</sup> Professora do curso de Enfermagem da Universidade do Vale do Taquari – Univates, Lajeado – RS, Brasil;

<sup>3</sup> Professor do curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari – Univates, Lajeado – RS, Brasil.

\*Autor correspondente: Guilherme Liberato da Silva – Professor da Universidade do Vale do Taquari – Univates, Lajeado – RS do curso de Medicina. E-mail: gibaliberato@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

Atualmente, a definição dada para Cuidados Paliativos é a de estratégias que visam a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e familiares a partir de ações que previnem, aliviam e identificam sintomas. Dessa forma, tem como finalidade amenizar o sofrimento via identificação precoce e tratamento de problemas psíquicos, sociais e espirituais (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022). Ou seja, proporcionar a melhor qualidade de vida possível durante o tempo que o paciente viver.

Os cuidados paliativos pediátricos são um ramo dos cuidados paliativos adultos que possui a criança e a família como núcleo durante a doença, devido ao risco elevado de fatalidade ou limitação. Ao contrário dos cuidados dados ao adulto, a criança apresenta especificidades relacionadas ao desenvolvimento, maturidade biológica e emocional e aspectos psicossociais (IGLESIAS; ZOLLNER; CONSTANTINO, 2016).

Os cuidados paliativos pediátricos são cuidados apropriados às crianças e seus familiares tanto em doenças agudas quanto crônicas que devem iniciar desde o diagnóstico e possuírem continuidade, independente do tratamento específico para a doença (IGLESIAS; ZOLLNER; CONSTANTINO, 2016). Assim, pela necessidade de ser um processo com continuidade, se faz necessário o auxílio da Coordenadoria Regional de Saúde para que haja referenciamento às unidades específicas, visto que os cuidados paliativos pediátricos são tratamentos mais delicados e complexos em comparação aos adultos (SANTOS, 2010).

Diante da complexidade, relevância do tema e a carência de literatura científica sobre o assunto, justifica a importância deste estudo que se propõem a conhecer o funcionamento das equipes da Atenção Primária à Saúde das regiões 29 e 30 que compõem a 16ª Coordenadoria Regional de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul perante os cuidados paliativos pediátricos.

## MÉTODOS

### Tipo de Pesquisa

Quanto ao modo de abordagem, a pesquisa classifica-se como qualitativa. Quanto ao objetivo da pesquisa, é um estudo descritivo que utilizou como procedimento técnico o levantamento de dados de forma transversal. Além disso, por questões éticas,

os pesquisadores utilizaram pseudônimos para identificação conforme os envios dos formulários. Desta forma, para preservar a identidade dos informantes foi utilizada a letra P (referente à pessoa) e número conforme ordem de envio da resposta.

## **População de estudo**

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, o formulário disponível no *Google Forms* foi enviado via email, nos meses de abril e maio de 2022, às 37 equipes da atenção primária dos municípios vinculados à 16ª Coordenadoria Regional de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Desta forma, na coleta de dados foram incluídas todas as equipes da atenção primária dos municípios vinculadas à 16 CRS do Estado do Rio Grande do Sul que responderam à pesquisa e excluídas todas as equipes de saúde que não responderam ao questionário disponibilizado para a pesquisa.

## **Aplicação dos questionários**

O questionário continha questões referentes à idade, sexo, formação acadêmica, tempo de atuação na equipe e função que desempenha, além de perguntas sobre o conceito de cuidados paliativos, papel da equipe que atua em relação a estes cuidados, dificuldades, pontos positivos, negativos, o que pode ser implementado/melhorado, como é o processo de encaminhamento das crianças sob cuidados paliativos, a faixa etária e principais comorbidades destes pacientes.

## **Análise de dados**

Para a análise dos dados coletados a partir do questionário aplicado para os integrantes das equipes de saúde da 16ª Coordenadoria Regional da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul foram analisadas de acordo com a análise de dados de Bardin (2016). Os dados foram coletados, transcritos e reunidos por pontos focais compatíveis e, a partir disso, surgiram as categorias temáticas, resultados e discussões.

## **Aspectos éticos**

O estudo foi enviado à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, sob o número do parecer 5.282.603, CAAE 56401122.8.0000.5310.

## **RESULTADOS**

Nesta seção, as informações coletadas serão apresentadas de acordo com as categorias temáticas, sendo a primeira intitulada como *“Caracterização das equipes participantes”*, com o objetivo de caracterizar as equipes estudadas. A segunda categoria intitula-se *“A concepção das equipes em relação aos cuidados paliativos”*, sendo preconizada a percepção das equipes quanto ao conceito de cuidados paliativos. A terceira categoria intitula-se *“Cuidados paliativos pediátricos: o papel das equipes”*, tendo em vista conhecer o papel que as equipes em sua particularidade desempenham. A quarta categoria intitula-se *“Principais dificuldades encontradas no trabalho das equipes”*, onde se descreve principais entraves no



desenvolvimento dos cuidados paliativos. A quinta categoria intitula-se *“Pontos positivos vivenciados pelas equipes”*, que aborda os benefícios de realizar este tipo de cuidado. A sexta categoria intitula-se *“Trabalho desenvolvido pelas equipes: o que melhorar/implementar”*, com o intuito de entender o que pode ser melhorado e implementado futuramente. A sétima categoria *“Processo de encaminhamento”*, na qual aborda o âmbito mais burocrático dos cuidados paliativos. Por fim, a oitava categoria intitula-se *“Caracterização dos pacientes pediátricos sob cuidados paliativos: Faixa etária e principais comorbidades”*, tendo em vista conhecer os pacientes que são atendidos pelas equipes em estudo.

## **Caracterização das Equipes Participantes**

A partir do formulário aplicado, foram obtidas 25 respostas das 39 equipes que compõem a 16ª Coordenadoria Regional de Saúde. Dentre estas, 24 das pessoas são do sexo feminino, correspondente a 96% da amostra, e uma do sexo masculino, correspondendo a 4% da amostra. A faixa etária média dos respondentes foi de 39 anos e 7 meses. Dentre as formações acadêmicas, dividem-se entre 21 com graduação em enfermagem, uma médica, um nutricionista e dois com pós-graduação não especificada. Já do papel exercido por cada respondente nas equipes, 15 desempenhavam o papel de enfermeiros, 6 coordenavam alguma área dentro da equipe, um atua como enfermeiro e coordenador, uma diretora e uma médica da ESF - Equipe de Saúde de Família. Do tempo de atuação do participante dentro da equipe, há uma média de nove anos e quatro meses. Das cidades, Capitão, Paverama, Vespasiano Corrêa, Pouso Novo, Poço das Antas, Progresso, Arroio do Meio, São José do Herval, Muçum, Anta Gorda, Doutor Ricardo, Colinas, Bom Retiro do Sul, Encantado, Forquetinha, Fazenda Vilanova, Putinga, Estrela, Canudos do Vale, Coqueiro Baixo, Relvado, São Valentim do Sul, Imigrante, Roca Sales e Lajeado compõem os locais em que as equipes atuam.

## **A concepção das equipes em relação aos cuidados paliativos**

No questionário aplicado às equipes, questionou-se sobre a concepção de cada uma referente ao conceito de cuidados paliativos. As respostas guiam o entendimento de que cuidados paliativos são cuidados especiais que, mesmo sem perspectiva de cura da comorbidade ou melhora significativa do quadro clínico, proporcionam evolução e manutenção da qualidade de vida do enfermo, ou seja, *“cuidados visando promover o bem estar”*. Algumas equipes citam a importância do cuidado paliativo ser trabalhado via equipe multidisciplinar, visando garantir o conforto físico, espiritual e mental, juntamente ao amparo emocional. Além de integrar a família para junto dos cuidados paliativos:

*“Oferecer qualidade de vida, através de cuidados de uma equipe multidisciplinar, visando um atendimento integrando família e paciente com uma única visão, oferecer apoio no tratamento da doença e espiritual para alívio do sofrimento e entendimento da situação buscando o fortalecimento da família/paciente”*. (P21)

*“[...] Dar suporte à família do paciente que está recebendo esses cuidados, sendo eles emocional, espiritual, físico, psicológico”*. (P25)

*“Atenção integral às necessidades da criança e aos seus familiares”*. (P2)

Diversas respostas reforçam a importância de objetivar alívio do quadro clínico, mas não a extensão da vida de forma dolorosa. O que importa é viver bem pelo tempo que for, pois:

“São cuidados que se centram na qualidade e não na duração da vida”. (P12)

Ademais, a importância deste cuidado ser humanizado também foi reforçada.

“[...] Da forma mais humana possível [...]”. (P9)

Algumas equipes apresentaram um conceito de cuidados paliativos focados especialmente em doenças em fases terminais.

“Cuidado e conforto na fase terminal da doença”. (P24)

“É a assistência prestada, pela equipe multiprofissional, ao paciente que está em estágio terminal e que busca promover qualidade de vida nesta fase”. (P20)

### **Cuidados paliativos pediátricos: o papel das equipes**

Por meio do questionamento sobre qual o papel das equipes em relação aos cuidados paliativos pediátricos, as respostas obtidas revelaram que algumas destas equipes não tem demanda por esses tipos de cuidados. Além disso, uma das respostas relatava que havia maior demanda em relação aos idosos. Em contraponto, muitas equipes associaram esses cuidados ao fornecimento de assistência de qualidade tanto para as famílias quanto para o paciente através de equipes multidisciplinares, associaram-se ao cuidado humanizado, fornecendo apoio, conforto e qualidade de vida.

A partir das respostas, é perceptível a importância das equipes multidisciplinares, do cuidado, assistência de qualidade e uma boa comunicação, apesar do paciente já estar vinculado a um serviço especializado:

“Acredito que controle da dor e outros sintomas físicos, apoio e conforto aos familiares e participar da comunicação ou dar suporte a família perante notícias difíceis.” (P24)

“[...] O serviço de pediatria realiza apenas consultas médicas e de enfermagem, quando procurado, como forma de apoio ou complemento ao serviço especializado ao qual a criança, geralmente, está vinculada[...]”. (P6)

### **Principais dificuldades encontradas no trabalho das equipes**

Ao questionar as equipes quanto às principais dificuldades encontradas ao lidar com situações em que os pacientes pediátricos necessitam de cuidados especializados, as respostas trouxeram dificuldades de dois principais ângulos: a família e o trabalho das equipes por si só.

Em relação às famílias, as equipes encontram muita dificuldade, resistência de aceitar a condição e insegurança familiar diante da situação atípica (a doença) de forma precoce e, em alguns casos, de condição terminal. Por meio desta dificuldade, é interessante ressaltar a importância do apoio, acolhimento humanizado, comunicação e criação de vínculos das famílias com as equipes, questões essas comentadas na pergunta anterior.

Além disso, muitas respostas obtidas revelaram a falta de capacitação dos profissionais e, até mesmo, inexistência de um protocolo a ser seguido. Quanto às equipes, também é válido frisar a dificuldade emocional dos próprios profissionais de saúde frente a estas situações trazidas neste depoimento:

“Emocional da equipe frente às situações. As equipes de atenção básica e Estratégia de Saúde da Família trabalham menos com cuidados paliativos, sendo muitas vezes essa uma prática hospitalar, percebo que por não ser uma prática rotineira, podemos dizer até incomum no dia a dia do trabalho, muitas vezes não sabemos como lidar frente algumas situações, faltando preparo.” (P25)

### **Pontos positivos vivenciados pelas equipes**

Quando os profissionais de saúde foram questionados através do Google Forms sobre os aspectos positivos, as respostas trouxeram questões bem interessantes e em comum (excluindo as 9 respostas do total de 24 para esta pergunta pelas quais eles não possuem cuidados paliativos pediátricos). Os dois principais pontos positivos foram: o engajamento das equipes em busca de conhecimento para fornecer uma assistência de qualidade às famílias e o vínculo criado com as mesmas. Ademais, as respostas também abordaram a importância de fornecer conforto, alívio da dor e ter empatia como segunda ordem de importância e, por fim, gerar bem estar, qualidade de vida, zelo, carinho, assistência humanizada e ser “ponte” entre as famílias e serviços especializados.

### **Trabalho desenvolvido pelas equipes: o que melhorar/implementar**

Após a pergunta sobre possíveis melhorias a serem implementadas, do total de 24 respostas, nove disseram que seria de fundamental importância capacitações/treinamentos das equipes, como a exemplificada:

“Capacitação da equipe, preparo para enfrentar as dificuldades desse tipo de suporte, visto se tratar de uma demanda razoavelmente nova para equipes de APS” (P23)

Além disso, os participantes da pesquisa responderam que é necessário haver protocolos quanto a esses cuidados, visto que, como no depoimento acima, é uma demanda nova para as equipes, muitas vezes atípicas e os profissionais da saúde não possuem conhecimento suficiente para tal cuidado.

“Acho importante esse assunto ser mais abordado com as equipes de atenção básica, pois vejo que falta preparo das equipes para trabalhar com esse assunto”. (P25)

Outro ponto a ser destacado nas respostas foi a demanda de suporte psicológico para as equipes lidarem melhor diante dessas situações, além de haver mais recursos humanos e menos cobrança quanto a quantidade e ter maior qualidade nos atendimentos.

“Sempre acho relevante um suporte psicológico, ou alguma atividade que dê apoio à saúde mental desta Equipe envolvida [...]” (P9)

“Mais recursos humanos, menos cobrança da gestão em relação a quantidade de atendimentos diversos para que possamos qualificar mais o cuidado [...]”. (P22)

## Processo de encaminhamento

A partir da questão sobre o processo de encaminhamento, obtivemos respostas que abordam sobre o referenciamento, ou seja, os pacientes pediátricos sob cuidados paliativos são referenciados para um serviço especializado de acordo com as necessidades, tanto serviço de psicologia, nutrição, fisioterapia quanto serviço médico. Além disso, as equipes tentam agilizar o processo de encaminhamento visto a importância de iniciar o quanto antes os cuidados, fornecem transporte, apoio administrativo e rede de apoio.

“Quando trata-se de encaminhamentos internos, nós profissionais nos comunicamos pessoalmente, a fim de agilizar e alinhar todas as questões possíveis referente ao caso. Quando trata-se de um encaminhamento para um serviço/profissional especializado (fora da APS), realizamos um acompanhamento para verificar como acontecerá este atendimento/ acompanhamento, visando agilizar o processo. CUIDADOS: agilizar o encaminhamento.” (P9)

## Caracterização dos pacientes pediátricos sob cuidados paliativos: Faixa etária e principais comorbidades

A partir de duas perguntas o objetivo era ter um panorama geral de qual era o perfil das crianças atendidas pelas equipes. Ao serem questionados quanto a principal faixa etária, do total de 23 respostas, um número bem significativo (13 pessoas) responderam que não possuem crianças em cuidados paliativos no momento ou nunca tiveram. Nas demais respostas, a faixa etária mais prevalente foi dos 5 anos aos 12 anos de idade, além de casos mais isolados: 1 mês, 2 anos, 3 anos, de 1 a 3.

Ao analisar as demais respostas, a doença que mais prevaleceu foi a paralisia cerebral (em 3 equipes), seguido do câncer (2), doenças cardiovasculares/cardiopatias (2), doenças respiratórias (asma, asfixia ao nascimento e displasia broncopulmonar foram citadas), doenças autoimunes, fibrose cística, criança de dois anos com diabetes (equipe realiza HGT e aplicação de insulina diariamente), síndrome do intestino curto, transfusão feto-fetal, além de criança de um mês que faz uso de bolsa de colostomia.

## DISCUSSÃO

O estudo oportunizou a ampliação do conhecimento a respeito do tema cuidados paliativos. Eixos temáticos como origem, histórico, dificuldades da prática dos cuidados paliativos e também facilidades foram elucidadas. O resultado obtido a partir da pesquisa foi satisfatório e alcançou com êxito os objetivos pré estabelecidos, principalmente no que tange às contribuições das equipes multidisciplinares da Atenção Básica de Saúde acerca do cuidado paliativo relacionado aos pacientes pediátricos. Foram obtidos relatos essenciais sobre as dificuldades de capacitação profissional e de manejo com os familiares.

A hipótese inicial da pesquisa foi refutada parcialmente visto que a maioria dos pacientes pediátricos sob cuidados paliativos são portadores de doenças congênitas e genéticas ao invés de câncer, mas, conforme a hipótese inicial, a maioria dos pacientes que necessitam de cuidados exclusivos são encaminhados para grandes centros especializados.

Nesta seção, iremos apresentar a discussão de acordo com os eixos temáticos que compõem a pesquisa.

## **A concepção das equipes em relação aos cuidados paliativos**

Analisando os relatos de cada equipe entrevistada, foi possível perceber que os cuidados paliativos (CP) tem essência em um cuidar sem curar o paciente, são cuidados especiais que proporcionam melhora do quadro clínico, aumentando e mantendo a qualidade de vida. Foi ressaltada a importância de ser um cuidado que abranja a parte física, espiritual, mental e emocional. Conforme Spinelli *et. al* (2022), é uma categoria que, de maneira estratégica, olha para a prevenção, detecção precoce e para o tratamento dos fatores que agravam tanto o paciente quanto sua família. Dentro dessa categoria é importante, de fato, garantir dignidade para as pessoas e para as famílias que estão sob essa forma de cuidado.

Ademais, o conceito de CP pela Organização Mundial da Saúde, publicado em 2017, relata que, seja qual for a forma de sofrimento agravante sobre o paciente, ele deve ser amparado por todos os níveis de atenção à saúde. Corroborando o que foi relatado pelo entrevistado P25. Para que tal objetivo seja atingido, os CP devem ser praticados de forma multidisciplinar. Assim, cada agravante que atinge o paciente será avaliado de forma específica pelo profissional adequado e identificado de forma adequada quais recursos serão necessários (PALMEIRA *et. al*, 2011).

Ainda sobre a importância do alívio do quadro clínico, mas não a extensão da vida de forma dolorosa (P12), tem-se o conceito de mistanásia (morte dolorosa) extinguido. Assim, emerge o conceito de ortotanásia, do bem morrer (MARTA, 2010) indo ao encontro do relato de P12.

A entrevista também trouxe falas importantes sobre a necessidade de os cuidados paliativos serem abordados de forma humanizada. Um artigo relata que por mais relevante que a temática da humanização da saúde esteja no cenário brasileiro, ainda se faz necessário revisar as práticas cotidianas dos profissionais, visto que os locais de trabalho ainda são muito alienantes. Assim sendo, a criação de espaços que valorizem a dignidade do trabalhador e do paciente são necessárias, junto com maiores trabalhos sobre bases filosóficas e teóricas para as mudanças propostas (GOULART, 2010).

Além do abordado acima, apenas um relato relacionou cuidados paliativos com doenças em fases terminais, mostrando uma compreensão limitada do conceito. Os cuidados paliativos se destinam a qualquer paciente e em qualquer estágio da doença, sem necessariamente estar em estágio terminal (LIMA; NOGUEIRA; WERNECK-LEITE, 2019).

## **Cuidados paliativos pediátricos: o papel das equipes**

De acordo com o relato obtido das equipes, estas compartilharam qual o seu papel no âmbito dos cuidados paliativos. As falas corroboram o que Iglesias *et. al* (2016) diz em seu estudo, de que é necessário o fornecimento de assistência de qualidade para as famílias e pacientes via equipes multidisciplinares para que haja cuidado na dimensão física, psíquica, emocional, social, cultural e espiritual do ser humano, conforme abordado no tópico anterior. A equipe deve estar preparada para aplicar a filosofia paliativista em prática (BRAGA; QUEIROZ, 2013).

## **Principais dificuldades encontradas no trabalho das equipes**

De acordo com os relatos dos questionários, o manejo dos familiares foi uma das principais dificuldades encontradas pelos profissionais, na resistência de aceitação e na insegurança familiar em lidar com a situação. Kruse *et. al* (2007) relata que a família tem um papel fundamental durante o processo da doença e que precisa receber assistência junto do paciente, visto que há compartilhamento de emoções entre todos os membros. Assim, seria importante adicionar práticas para os familiares enfrentarem o processo de luto e aceitação.

Saindo do núcleo familiar e olhando para a equipe, encontram-se impasses dentro do âmbito dos cuidados paliativos em pontos como falta da capacitação profissional, ausência de preparo emocional e inexistência de protocolos a serem seguidos. Spinelli *et. al* (2022) traz em seu artigo o relato dos enfermeiros sobre a grande dificuldade em abordar questões como finitude da vida e crenças religiosas, visto que não se sentem confortáveis em conversar sobre tais assuntos. Contudo, essa dificuldade limita a integridade dos cuidados paliativos, pois em um processo terminal, o ser humano se aproxima ainda mais da espiritualidade e necessita dar sentido aos fatos que estão a sua volta. Os cuidados paliativos exigem uma boa capacitação técnico-científica e, junto a isso, uma formação humana. Ademais, sobre a carência de protocolo a ser seguido, em 2018 houve a publicação de uma normatização dos CP pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que aborda a regulação dos cuidados paliativos como parte de cuidados continuados integrados (VALADARES, 2018).

## **Pontos positivos vivenciados pelas equipes**

Dentre os pontos positivos retratados pelas equipes, o vínculo criado com as famílias recebeu menção. O relato da criação dessa proximidade com a família está presente também no artigo de Silva *et. al* (2015), em que há a fala de que os profissionais se envolvem de forma emocional com os pacientes, pois, como é um cuidado continuado e, muitas vezes, de grande contato, tem por consequência envolvimento afetivo. Juntamente ao vínculo, outro ponto positivo retratado foi o engajamento das equipes em buscar conhecimento para fornecer cuidado de qualidade às famílias.

## **Trabalho desenvolvido pelas equipes: o que melhorar/implementar**

A partir das respostas, é perceptível que as equipes possuem uma demanda significativa por mais capacitações, treinamentos e, até mesmo, protocolos para os cuidados paliativos pediátricos. Fato este se deve pela falta de preparo das equipes frente a estas situações, além de que por não se tratar de grandes centros, é uma demanda relativamente nova para as equipes de APS.

Em concordância com as respostas, de acordo com Lima *et. al* (2020), a compreensão equivocada dos cuidados paliativos e o início da prática sem conhecimento gera desencontros no cuidado, na relação e comunicação com os familiares e, por isso, há necessidade de investimentos na formação dos profissionais de saúde, na aproximação com os familiares e compartilhamento de decisões.

Ademais, outro estudo corrobora com as falas das equipes, além de reforçar a necessidade de uma capacitação adequada, traz a ideia de que as instituições de ensino deveriam implementar a filosofia paliativista à nível curricular, seja na graduação ou pós-graduação (ARAÚJO; SILVA, 2012).

Logo, a partir da capacitação dos profissionais de saúde referente aos cuidados paliativos visto o despreparo atual, tende a melhorar a qualidade dos atendimentos, utilização de estratégias comunicativas, reduzir o sofrimento de pacientes e familiares, gerar maior conforto e maior compreensão da necessidade de o paciente receber estes cuidados tanto da família quanto os profissionais que atuam nas equipes (ARAÚJO; SILVA, 2012).

Outra demanda importante presente nas respostas do questionário foi o suporte psicológico para as equipes de saúde ao lidar com a palição e também mais recursos humanos. Em vista disso, a carência de suporte psicológico aos profissionais das APS é uma dificuldade para os cuidados paliativos, pois o estresse estava relacionado com o ambiente laboral, questões que envolvem pacientes e familiares e conflito de papéis. Ademais, situações como estas são causa de prejuízo e desgastes nas relações pessoais (SILVA; NIETSCHÉ; COGO, 2021).

### **Processo de encaminhamento**

A partir do questionamento e análise dos dados, é perceptível que grande parte dos pacientes sob cuidados paliativos pediátricos são referenciados aos serviços especializados de acordo com a demanda (nutrição, fisioterapia, psicologia ou outra especialidade médica). Além disso, um dos papéis da equipe no referenciamento é agilizar e acompanhar todo o processo de encaminhamento, visto a necessidade de um cuidado/tratamento precoce e qualificado.

É válido ressaltar que a Atenção Primária à Saúde é uma porta de entrada de fácil acesso da população à saúde. Os profissionais que atuam nas equipes das APS oferecem cuidado integral, além de integrar atendimentos prestados por outros serviços de saúde (STARFIELD, 2002)

Além disso, sabe-se que pacientes sob cuidados paliativos normalmente necessitam de cuidados mais específicos e especializados que não se encontram nos pequenos centros. Dessa forma, a CRS auxilia no conhecer a população, sua necessidade e propondo o encaminhamento para hospitais e centros de especialidades (CONASS, 2019).

A partir disso, percebe-se a concordância entre os relatos presentes nos questionários e a literatura, na qual a APS é o primeiro nível de assistência do paciente e, a partir das demandas, ingressa nessa rede de referências e contra referências. Ademais, a APS dá suporte à toda rede de apoio que envolve o paciente e realiza o acompanhamento do mesmo, além de manter contato com os demais serviços.

### **Caracterização dos pacientes pediátricos sob cuidados paliativos: Faixa etária e principais comorbidades**

Através da análise das respostas, a maioria dos pacientes sob cuidados paliativos pediátricos pelas equipes possuem paralisia cerebral, câncer, doenças cardiovasculares/ cardiopatias, doenças respiratórias e casos menos frequentes de fibrose cística, doenças autoimunes, diabetes tipo 1, síndrome do intestino curto e transfusão feto-fetal.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria (2017), a maioria dos pacientes pediátricos não possuem câncer, mas sim estão em cuidados paliativos pela razão de

serem portadores de doenças congênitas e genéticas na sua maioria, seguidas de estados neurológicos crônicos e, após, condições onco-hematológicas.

Logo, as principais comorbidades relacionadas ao cuidados paliativos pediátricos de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria estão em concordância com as respostas das equipes, visto que a paralisia cerebral, cardiopatias, doenças autoimunes, diabetes tipo 1, transfusão feto-fetal são de origem genética/congênitas, seguidos do câncer.

## CONCLUSÃO

O estudo teve como objetivo conhecer melhor as equipes e a forma de atuação em relação aos cuidados paliativos pediátricos e o perfil destes pacientes (faixa etária e principais comorbidades).

Os principais resultados encontrados evidenciaram a importância das equipes da Atenção Primária à Saúde nos cuidados paliativos pediátricos, desde o acolhimento, conforto, alívio do sofrimento, vínculo com o paciente e familiares até a eficácia e agilidade no encaminhamento para serviços especializados. Entretanto, as equipes envolvidas na pesquisa revelaram uma carência de conhecimento e suporte psicológico referente a esses cuidados, principalmente em como lidar frente a essas situações, pois as equipes não possuem protocolos ou até mesmo cursos e capacitações sobre o assunto.

Sendo assim, percebe-se a necessidade de investir na capacitação desses profissionais, pois por mais que os cuidados paliativos sejam ainda uma demanda relativamente nova, essa demanda já existe e foi frisada nos relatos dos participantes da pesquisa.

Diante do exposto, espera-se contribuir para a melhoria da atuação das equipes da Atenção Primária à Saúde das regiões 29 e 30 que compõem a 16ª Coordenadoria Regional de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul frente aos cuidados paliativos pediátricos, visto a fundamental importância desta no cuidado humanizado com os pacientes pediátricos e familiares.

## NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO/APROVAÇÃO CEP

O estudo foi enviado à Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, sob o número do parecer 5.282.603, CAAE 56401122.8.0000.5310.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, M.M.T.; SILVA, M.J.P. Estratégias de comunicação utilizadas por profissionais de saúde na atenção à pacientes sob cuidados paliativos. Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 46, p. 626-632, 2012.

Bardin, L. (2016). Análise de conteúdo. São Paulo: Edições 70.

BRAGA, F.C.; QUEIROZ, E. Cuidados paliativos: o desafio das equipes de saúde. Psicologia Usp, v. 24, p. 413-429, 2013.



Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS. Planejamento Regional Integrado. Documento Tripartite para o Planejamento Regional Integrado, 2019.

GOULART, B.N.G.; CHIARI, B.M. Humanização das práticas do profissional de saúde: contribuições para reflexão. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, n. 1, p. 255-268, 2010.

Iglesias SBO, Zollner ACR, Constantino CF. Cuidados paliativos pediátricos. *Residência Pediátrica*, Rio de Janeiro, v. 6, p. 46-54, 2016.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). A avaliação do paciente em cuidados paliativos / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022, p. 284.

KRUSE, Maria Henriqueta Luce et al. Cuidados paliativos: uma experiência. *Revista HCPA*. Porto Alegre, v. 27, n. 2, p. 49-52, 2007.

LIMA, A.S.S.; NOGUEIRA, G.S.; WERNECK-LEITE, C.D.S. Cuidados paliativos em terapia intensiva: a ótica da equipe multiprofissional. *Rev. SBPH*, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 91-106, 2019.

LIMA, S.F. et al. Dinâmica da oferta de cuidados paliativos pediátricos: estudo de casos múltiplos. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, 2020.

MARTA, G.N. et al. Cuidados paliativos e ortotanásia. São Paulo, 2010. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2010/v15n2/a58-60.pdf>>. Acesso em: 21 jun. 2022.

PALMEIRA, H.M.; SCORSOLINI-COMIN, F.; PERES, R.S. Cuidados paliativos no Brasil: revisão integrativa da literatura científica. *Aletheia*, n. 35-36, 2011.

SANTOS, N. M. A Organização da Saúde no Rio Grande Do Sul. *Revista Gestão & Saúde*, Curitiba, v. 1, n. 3, p1-10. 2010.

SILVA, A.F., et al. "Cuidados paliativos em oncologia pediátrica: percepções, saberes e práticas na perspectiva da equipe multiprofissional." *Revista gaúcha de enfermagem*, v. 36, 56-62, 2015.

SILVA, T.C.; NIETSCHE, E.A.; COGO, S.B. Cuidados paliativos na Atenção Primária à Saúde: revisão integrativa de literatura. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 75, 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Cuidados Paliativos Pediátricos: o que são e qual a sua importância? Cuidando da criança em todos os momentos. Departamento Científico de Medicina da Dor e Cuidados Paliativos, [s. l.], v. 1, fevereiro 2017.

SPINELLI, V.M.C.D. et al. Necessidades educacionais em cuidados paliativos de enfermeiros da atenção primária à saúde. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 75, 2022.

STARFIELD, B.. Atenção Primária: equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e tecnologias. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 76 p.

VALADARES, C.. Ministério da Saúde normatiza cuidados paliativos no SUS. 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2018/novembro/ministerio-normatiza-cuidados-paliativos-no-sus#:~:text=O%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde%20publicou,vida%2C%20seja%20aguda%20ou%20cr%C3%B4nica>. Acesso em: 15 jun. 2022.

WHO. World Health Organization (org.). Palliative Care. 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/palliative-care>>. Acesso em: 21 jun. 2022.

# Perfil epidemiológico de pacientes submetidos à Transplante de Córnea no estado do Rio Grande do Sul durante o período de 2001 a 2021

<sup>1</sup>Carolina Furtado de Oliveira,<sup>2</sup>Djuly Pereira Rutz e <sup>2</sup>Gabriela Furtado de Oliveira, <sup>3</sup>Guilherme Liberato da Silva

<sup>1</sup>Acadêmica de Medicina Universidade Franciscana (UFN), Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil;

<sup>2</sup>Acadêmicas de Medicina Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado - RS, Brasil;

<sup>3</sup>Docente Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari (UNIVATES), Lajeado, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor para correspondência: Guilherme Liberato da Silva - Docente Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari (UNIVATES), Lajeado, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: gibaliberato@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

A cirurgia de transplante de órgãos é considerada um dos grandes avanços da medicina. Dentre os transplantes, o de córnea, também denominado ceroplastia, é o mais frequente, e isso se deve às técnicas e a grande quantidade de órgãos doados. A córnea é uma membrana convexa, transparente, intensamente inervada e sensível, localizada na porção anterior do globo ocular, sendo o único tecido avascular do corpo humano. Ela é um tecido cuja finalidade é melhorar a qualidade da imagem formada na retina (MOREIRA *et al.*, 2013).

As doenças que acometem a córnea representam uma das principais causas de cegueira reversível no mundo; tais doenças apresentam diversas etiologias, dentre elas, doenças crônicas, degenerativas, inflamatórias, infecciosas e traumas. As principais indicações de transplante de córnea no Brasil são ceratocone, ceratopatia bolhosa, retransplante e distrofias corneanas (COSTA *et al.*, 2008)

Em casos cuja deficiência visual é causada quando uma doença corneana se torna grave, o transplante de córnea é indicado para restaurar a função visual. Este tipo de transplante tem se desenvolvido rapidamente nos últimos anos, devido ao desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas. Porém, o número de transplantes de córnea realizados na maioria dos serviços ainda é insuficiente para atender à demanda de pacientes em espera por esse procedimento. De acordo com dados publicados pelo Sistema Nacional de Transplantes, no ano de 2021 a fila de espera em aguardo para a realização de um transplante de córnea no Brasil era de 20.134, porém, apenas 7.471 procedimentos foram realizados (Ministério da Saúde, 2021).

Esse estudo se justifica diante da necessidade de determinar como o transplante de córnea varia de acordo com determinadas características clínicas que possibilitam a identificação de grupos de risco para fins de prevenção, além de gerar hipóteses para investigações posteriores.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, agregado, cujos dados foram obtidos por meio de consulta de dados divulgados pelo Ministério da Saúde, por meio do

Sistema Nacional de Transplantes (SNT). O SNT apresentou o número total de realização de Transplantes de Córnea para o Estado do Rio Grande do Sul, de maneira global, sem distinção de idade e gênero, entre janeiro de 2001 a dezembro de 2021. Por se tratar de um banco de domínio público, o presente trabalho não precisou ser submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Brasil é referência mundial na área de transplantes e possui o maior sistema público de transplantes do mundo. Atualmente, cerca de 96% dos procedimentos de todo o país são financiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Em números absolutos, o Brasil é o 2º maior transplantador do mundo, atrás apenas dos Estados Unidos da América (DARRAS, 2011)

O SUS realiza uma função completa no sentido de custear todos os gastos e organizar a realização de todas as etapas do procedimento. Por exemplo, ele se envolve desde a captação do tecido ocular até o processo de entrega até ao banco de olhos, cobrindo inclusive os imunossuppressores, que são distribuídos de maneira gratuita (ROCHA *et al*, 2020)

O transplante de córnea detém o título de melhor eficácia e sucesso comparado a outros procedimentos que aumentam os percentuais de rejeição. Nesse sentido, ganha destaque importantes critérios a serem analisados e adotados para a doação, por exemplo, o doador pode ser vivo ou não. Na segunda opção, pacientes de 2 a 80 anos podem doar o tecido ocular em casos onde tenha ocorrido uma parada cardiorrespiratória após 6 horas, e o corpo esteja refrigerado o suficiente para se considerar um possível doador, em que as pálpebras devem estar fechadas, com o intuito de evitar contato excessivo à luz e não se tornar um tecido viável para transplante (ROCHA *et al*, 2020).

Porém, muitas vezes o período de 6 horas é excedido devido a pequenos detalhes, como a demora para ser realizada a notificação e a permissão das famílias do paciente para o uso do tecido ocular, os critérios éticos e profissionais entre médico e família, como uma orientação e explicação adequada a cerca da finalidade da doação (BONFADINI *et al*, 2014).. Esses, dentre a não convicção do consentimento do paciente em relação a uma possível doação de órgãos após o falecimento, visto que temáticas referentes ao *post-mortem* e atitudes nesse período com o corpo do paciente não é abordado, levam a não realização da doação de órgãos (PASSOS *et al*, 2020).

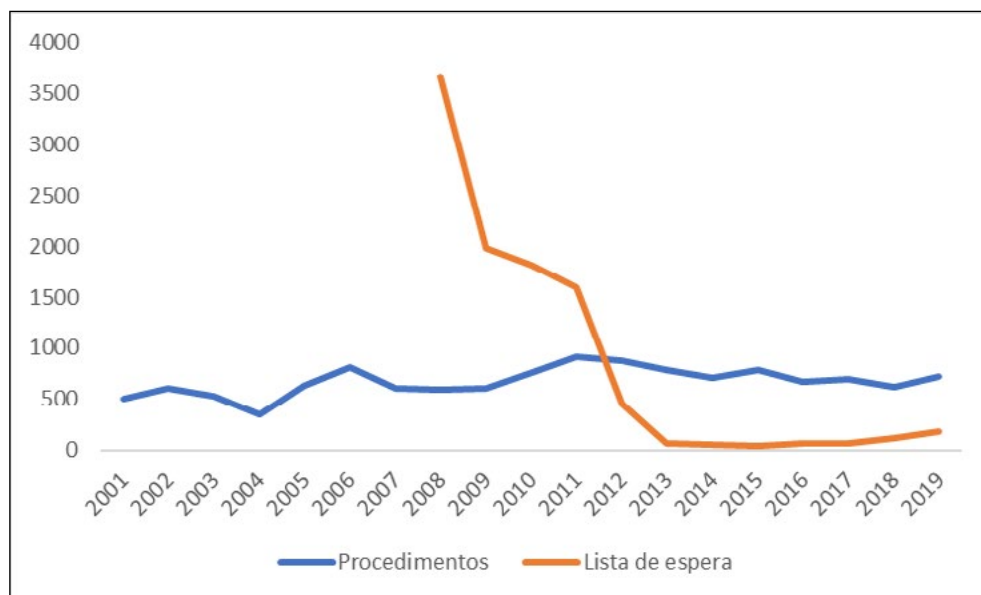
É importante ressaltar que inúmeras vezes o indivíduo não se torna um doador em potencial pelo receio familiar de uma possível comercialização, ou, inclusive, pela incompreensão de termos médicos e/ou do funcionamento do banco de transplantes (BONFADINI *et al*, 2014). Dessa maneira, é muito importante a entrevista com os familiares, a fim de esclarecer dúvidas e confortá-los diante da decisão que realizarem, já que um dos principais obstáculos pela busca de doadores de córnea é a não autorização da família em decorrência do processo de luto do ente querido (KLUG *et al*. 2020). Outrossim, a subnotificação dos serviços especializados e de possíveis doadores, enorme fila de espera para a realização do transplante pelo sistema público de saúde e a marginalização desse procedimento, já que, indivíduos que vivem longe dos centros urbanos apresentam menor probabilidade de deslocamento e de realizar o transplante (PASSOS *et al*, 2020).

Outro fator que contribuiu para a problemática da espera da realização do transplante foi a pandemia de COVID-19, porque, no período em questão, não havia um conhecimento científico suficiente sobre a contaminação e consequências da doença. Portanto, foi reduzido o número de transplantes na época, a fim de evitar riscos aos pacientes transplantados, apesar da probabilidade de transmissão ser muito baixa. No entanto, ressalta-se que a realização da técnica de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) é necessária para a consolidação de um possível doador. A diminuição de córneas nos bancos de olhos também foi um indicativo na redução de ceratoplastias em decorrência da falta de tecidos oculares disponíveis no período, a restrição e suspensão desses procedimentos cirúrgicos e a dificuldade para o transporte do órgão nas diferentes regiões do país (CUNHA *et al*, 2022).

Apesar do Brasil apresentar um dos melhores serviços públicos de transplante de córnea no mundo, ainda existem problemas e exames a serem fornecidos de forma gratuita aos pacientes, como o melhoramento na notificação do setor especializado, o fornecimento de testagens para possíveis doenças oportunistas, como CMV, Epstein-Barr (EBV) e vírus BK (BKV) e o fornecimento de novas medicações para transplantados, como belatacept, rituximab e bortezomib (BOSSO *et al*, 2021). A formação de profissionais da saúde também é relevante para o melhoramento do sistema nacional de transplantes, pois indivíduos com maior conhecimento na área permitem uma identificação eficaz de doadores e o uso de equipamentos especializados, pode ajudar ainda mais no encontro de pacientes doadores. Por fim, políticas educacionais sobre a importância na doação, torna-se um meio que pode fortalecer ainda mais o sistema público e a conscientização sobre a temática (PÊGO-FERNANDES *et al*, 2010).

Nesse contexto, ganha destaque o Rio Grande do Sul, um dos estados brasileiros que mantém uma das maiores médias de realização de transplantes ao longo dos anos, somado com uma crescente diminuição e estabilização da quantidade de pacientes na lista de espera. Observando-se os dados relacionados com a realização de Transplantes de Córnea no período de 2001 a 2021 no Estado do Rio Grande do Sul, ocorreu um total de 13.455 transplantes no período. Destaca-se o ano de 2011, com a realização de 6,8% dos procedimentos totais. Concomitantemente, de 2011 para 2012 ocorreu uma queda significativa na fila de espera para receber o transplante de córnea, diminuindo cerca de 71,7% o número de pacientes aguardando o procedimento (Ministério da Saúde, 2023).

Gráfico 1. Dinâmica populacional do número de procedimentos e da lista de espera referente ao Transplante de Córnea no estado do Rio Grande do Sul, no período de 2001 a 2019.



## CONCLUSÃO

A ceratopatia bolhosa e o ceratocone foram os principais diagnósticos oculares para indicação de transplante de córnea no Estado do Rio Grande do Sul, onde não há predomínio de distinção de idade e gênero entre os pacientes transplantados. Os pacientes estão agrupados principalmente na Região Metropolitana de Porto Alegre, são provenientes originalmente do próprio Estado. O tempo de espera na fila no RS foi heterogêneo. Este estudo aponta características que podem proporcionar estratégias de prevenção, efetividade do cuidado e melhor embasamento para as ações sociais sobre conscientização de doação de tecidos.

## REFERÊNCIAS

- BONFADINI, G. *et al.* Doação e fila de transplante de córnea no Estado do Rio de Janeiro. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 73, p. 237-242, 2014.
- BOSSO, H. *et al.* Statistical analysis of cornea transplants in Brazil from 2006 to 2020: the impacts of the COVID-19 pandemic. *eOftalmo*, v. 8, n. 3, p. 65-70, 2022. <http://dx.doi.org/10.17545/eOftalmo/2022.0014>
- CUNHA, C.E.X. *et al.* Impacto da pandemia da COVID-19 sobre transplantes de córnea. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 81, p. e0009, 2022.
- KLUG, D. *et al.* Análise dos fatores associados à decisão familiar sobre a doação de córneas. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 79, p. 296-301, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório de Transplantes Realizados (Brasil) - Evolução 2001 - 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt/estatisticas/transplantes-serie-historica/transplantes-realizados/relatorio-de-transplantes-realizados-brasil-evolucao-2001-2021/view>. Acesso em: 15 jun. 2023.

PÊGO-FERNANDES, P.M.; GARCIA, V.D. Estado atual do transplante no Brasil. *Diagn Tratamento*, v. 15, n. 2, 2010.

PASSOS, C.M.; LONGARAY, T.M. Motivos da recusa familiar para a doação de córneas. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 4, p. e59942841-e59942841, 2020.

ROCHA, V.S. *et al.* Análise do perfil epidemiológico de pacientes submetidos a transplante de córnea: revisão integrativa. *Revista Brasileira de Inovação Tecnológica em Saúde*-ISSN: 2236-1103, v. 10, n. 3, p. 10-10, 2020.

# Perfil epidemiológico do câncer de colo uterino em Lajeado/RS

Isadora Sonego Preto<sup>1</sup>; Karina Ariane Siqueira<sup>1</sup>; Guilherme Liberato da Silva<sup>2</sup>, Cássia Regina Gotler Medeiros<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica de Medicina. Faculdade de Medicina, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil;

<sup>2</sup>Docente Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari (UNIVATES), Lajeado, RS, Brasil.

\*Autor correspondente: Cássia Regina Gotler Medeiros - Docente Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari (UNIVATES), Lajeado, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: enfmedeiros@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

Atualmente, o Câncer de Colo Uterino (CCU) é a terceira neoplasia mais comum no mundo em mulheres, com aproximadamente 500 mil casos novos por ano. Entretanto, houve importantes avanços nos últimos anos em relação ao diagnóstico precoce do CCU, no qual, cerca de 80% a 95% das mulheres em estágio inicial (estádio I e II) obtiveram a cura (PASSOS *et al*, 2017).

O CCU se desenvolve pela presença persistente do Papiloma Vírus Humano (HPV), em aproximadamente 90% dos casos. Esse patógeno, na maioria das vezes, não causa doença, sendo uma parasitose frequente. Entretanto, pode haver alterações celulares, que evoluem, posteriormente, em neoplasias malignas (SOARES, 2010).

No ano de 2014, por meio do Programa Nacional de Imunização (PNI), o Ministério da Saúde deu início a uma campanha de vacinação contra o HPV. A vacina oferece proteção contra os tipos 6,11,16 e 18 do HPV. Apesar das contribuições que a vacinação traz para a população, continuar procurando formas para reduzir a mortalidade por CCU no Brasil ainda é um desafio (BRASIL, 2013). Existem outros fatores de risco para o CCU, dentre eles, o início precoce da atividade sexual e a pluralidade de parceiros sexuais (FRIGATO, 2003).

Quando diagnosticado precocemente, o CCU é curável, uma vez que essa neoplasia se apresenta na forma de uma lesão precursora, que pode ou não evoluir, em um período de 10 a 20 anos, permitindo, dessa forma, ações preventivas com o objetivo de romper a cadeia epidemiológica da doença (DAMACENA, 2017).

Segundo o Ministério da Saúde, o exame preventivo do colo de útero (Papanicolau), deve ser realizado em mulheres a partir de 25 anos de idade, que já tenham tido sua primeira relação sexual ou mantenham vida sexual ativa. O Papanicolau deve ser realizado até os 64 anos de idade, em mulheres sem histórico de neoplasias pré-invasivas. Entretanto, mulheres com mais 64 anos de idade e que nunca realizaram o exame citopatológico, devem fazer dois exames com intervalo de um a três anos. Essas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais se apresentarem dois exames consecutivos negativos (SILVA, 2016).

Esse trabalho justifica-se pela importância de conhecer o perfil epidemiológico dessa patologia, considerada prevenível. O conhecimento sobre a incidência por meio da série histórica (2014-2022), assim como as características das mulheres atingidas e a taxa de mortalidade por faixa etária no período estudado podem subsidiar o desenvolvimento de ações de prevenção local. Portanto, o presente trabalho tem por objetivo analisar o perfil



epidemiológico do câncer de colo uterino na cidade de Lajeado - RS, determinando a incidência e coeficiente de mortalidade proporcional por categoria a ser observada.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo epidemiológico, ecológico, retrospectivo, descritivo, de série histórica, no qual foram analisados registros sobre resultados do exame citopatológico de câncer de colo uterino, taxa de incidência e mortalidade no município de Lajeado RS.

Os dados foram coletados no banco de dados do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN) presentes no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), no período de 2014 a 2022. No DATASUS Tabnet seguiu-se as etapas: dados epidemiológicos e de morbidade; SISCAN e exames histopatológicos do colo, por local de residência. Foram selecionadas as variáveis: faixa etária e escolaridade. Também foi coletado o dado de Lesões de alto grau (NIC III). Ressalta-se que os dados constantes no SISCAN são de mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), não representando o todo da população feminina.

As taxas de mortalidade foram coletadas no site do Instituto Nacional do Câncer (INCA), no período de 2014 a 2020 (plataforma só apresenta dados até 2020). Esses dados refletem a totalidade dos casos ocorridos. Também foram coletados e analisados dados de internações por Câncer de colo uterino, selecionando no DATASUS: dados epidemiológicos e morbidades; morbidade hospitalar do SUS; geral por local de residência; lista de morbidade CID-10; Neoplasia maligna de colo do útero (CID 53). Foi calculada a taxa de internações por CA de colo uterino, utilizando no denominador a estimativa populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no período de 2014 a 2021, por 100.000 mulheres. A análise das variáveis apresenta frequências absolutas e relativas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Verificou-se que no período estudado (2014-2022), foram registrados 16 casos de neoplasia de colo uterino no SISCAN, sendo que, no momento do diagnóstico, foram nove casos de carcinoma epidermóide invasor, dois casos de carcinoma epidermóide impreciso e cinco adenocarcinoma invasivo. Observou-se que o ano de maior incidência de neoplasias diagnosticadas foi o de 2019, com quatro casos. O ano de 2014 não teve nenhum caso de neoplasia registrado.

A Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau III (NIC III) é uma lesão intraepitelial de alto grau, também chamada de carcinoma "in situ". Embora não seja uma lesão maligna (alvo do nosso estudo), é importante ressaltar que no período analisado foram diagnosticados 136 casos.

Tabela 1. Número de casos de exames histopatológicos de colo uterino com lesão maligna, em Lajeado RS, 2014 a 2022, em mulheres atendidas pelo SUS.

| Ano          | Neo. Carc. epid. Inva | Neo. Carc. epid. imp. | Neo. Adeno invas | Total     |
|--------------|-----------------------|-----------------------|------------------|-----------|
|              | N (%)                 | N (%)                 | N (%)            |           |
| 2015         | 2 (100)               | 0 (0)                 | 0 (0)            | 2         |
| 2016         | 1 (100)               | 0 (0)                 | 0 (0)            | 1         |
| 2018         | 1 (33,33)             | 0 (0)                 | 2 (66,66)        | 3         |
| 2019         | 1 (25)                | 2 (50)                | 1 (25)           | 4         |
| 2020         | 1 (100)               | 0 (0)                 | 0 (0)            | 1         |
| 2021         | 0 (0)                 | 0 (0)                 | 1 (100)          | 1         |
| 2022         | 2 (66,66)             | 0 (0)                 | 1 (33,33)        | 3         |
| <b>Total</b> | <b>9 (56,25)</b>      | <b>2 (12,5)</b>       | <b>5 (31,25)</b> | <b>16</b> |

Fonte: Sistema de Informação do Câncer - SISCAN/DATASUS; As porcentagens são dadas em linhas por ano.

Observou-se que na faixa etária de 15 a 24 anos (idades não consideradas no rastreamento) foram registrados apenas dois casos de neoplasia, sendo uma delas um carcinoma epidermóide invasivo e outra um adenocarcinoma invasivo. Além disso, foram registrados cinco casos de NIC III nessa mesma faixa etária.

Já na faixa etária de 25 a 64 anos (intervalo de idades que é realizado o rastreamento) foram apontadas 11 ocorrências de neoplasia, sendo a maioria carcinoma epidermóide invasivo com sete casos. Em seguida o adenocarcinoma invasivo com três casos e o carcinoma epidermóide imp. com apenas um caso. No diagnóstico de NIC III foram registrados 129 casos.

Por fim, na faixa etária de 65 a 79 anos (em que não é mais considerado necessário o rastreamento) foram observados apenas três casos, sendo um de carcinoma epidermóide invasivo, um de carcinoma epidermóide imp. e um caso de adenocarcinoma invasivo. Nesse intervalo de idade foram registrados apenas dois casos de NIC III, conforme tabela 2.

Tabela 2. Número de casos de exames histopatológicos de colo uterino com lesão maligna, por faixa etária, em Lajeado RS, 2014 a 2022, em mulheres atendidas pelo SUS.

| Faixa etária | Neo. Carc. Epid. Inv | Neo. Carc. Epid. imp. | Neo. Aden. Inv | Total     |
|--------------|----------------------|-----------------------|----------------|-----------|
| 15 a 24      | 1                    | 0                     | 1              | 2         |
| 25 a 64      | 7                    | 1                     | 3              | 11        |
| 65 a 79      | 1                    | 1                     | 1              | 3         |
| <b>TOTAL</b> | <b>9</b>             | <b>2</b>              | <b>5</b>       | <b>16</b> |

Fonte: Sistema de Informação do Câncer - SISCAN/DATASUS

Em relação à escolaridade das mulheres com diagnóstico de neoplasia, apenas um caso foi registrado no SISCAN, como ensino fundamental incompleto. No restante dos casos registrados nesse período constava como ignorada a escolaridade.

Na série histórica (2014-2020) ocorreram, em Lajeado - RS, 17 mortes devido ao câncer de colo uterino, sendo que o ano de 2015 foi o de maior número de mortes, com cinco casos (29,41%) e 2018 com o menor número de mortes, um caso (5,88%), conforme tabela 3.

Tabela 3 - Taxas de mortalidade por câncer de colo do útero, ajustada por anos, segundo localidade, por 100.000 mulheres, pela população brasileira de 2010, Lajeado - RS, no período de 2014 e 2020.

| Ano          | Óbitos por Câncer de colo uterino – CID 53 |       |
|--------------|--|-------|
|              | N  | Taxa  |
| 2014         | 2  | 4,24  |
| 2015         | 5  | 10,83 |
| 2016         | 2  | 3,58  |
| 2017         | 2  | 3,60  |
| 2018         | 1  | 1,69  |
| 2019         | 3  | 5,20  |
| 2020         | 2  | 4,18  |
| <b>Total</b> | <b>17</b>                                  |       |

Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA)

Ao analisar a mortalidade do câncer de colo uterino por faixa etária, durante o período estudado (2014-2020), observa-se que a faixa mais afetada é entre 70 e 79 anos com cinco casos (29,41%), seguido de 40 a 49 e mais de 80 anos com três casos (17,65%), 30 a 39 e 50 a 59 anos com 2 casos (11,76%) e 20 a 29 e 60 a 69 anos com 1 caso (5,88%) (tabela 4).

Tabela 4. Mortalidade por câncer de colo uterino por faixa etária, em Lajeado RS, de 2014 a 2020.

| Faixa etária | Óbitos por Câncer de colo uterino<br>N (%) |
|--------------|--|
| 20 a 29 anos | 1 (5,88)                                   |
| 30 a 39 anos | 2 (11,76)                                  |
| 40 a 49 anos | 3 (17,64)                                  |
| 50 a 59 anos | 2 (11,76)                                  |
| 60 a 69 anos | 1 (5,88)                                   |
| 70 a 79 anos | 5 (29,41)                                  |
| 80 ou mais   | 3 (17,64)                                  |
| <b>Total</b> | <b>17 (100)</b>                            |

Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA)

Ao calcular a taxa estimada de internações por CA de colo uterino em Lajeado no período de 2014 a 2021, observam-se variações nas taxas de internações, sendo a menor em 2020 (45,7) e a maior em 2019 (90,3). Também se verificou que nos anos de 2020 e 2021 houve uma diminuição importante da taxa de internações, possivelmente por causa do isolamento causado em decorrência da pandemia do COVID 19. Acredita-se que esse fato acabou dificultando e reduzindo o número de consultas médicas e conseqüentemente das coletas do citopatológico, diagnóstico e internações.

Tabela 5. Taxa de internações por CA de colo uterino, no período de 2014 a 2021, por 100.000 mulheres.

| Ano          | Internações por Câncer de colo uterino |      |
|--------------|--|------|
|              | N                                      | Taxa |
| 2014         | 34                                     | 79,6 |
| 2015         | 29                                     | 73,4 |
| 2016         | 23                                     | 57,8 |
| 2017         | 30                                     | 71,3 |
| 2018         | 33                                     | 82,1 |
| 2019         | 36                                     | 90,3 |
| 2020         | 27                                     | 45,7 |
| 2021         | 21                                     | 49,7 |
| <b>Total</b> | <b>133</b>                             |      |

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

O presente estudo evidenciou maior incidência na faixa etária de 25 a 64 anos (tabela 2), demonstrando uma conformidade com a faixa etária prioritária, preconizada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2016).

A prevenção secundária do câncer de colo uterino, tem como estratégia o rastreamento e o diagnóstico precoce, medidas essas fundamentais para que a chance de cura seja de 100% nas fases iniciais (INCA, 2016). O Ministério da Saúde preconiza como faixa etária de risco para o desenvolvimento deste câncer as mulheres entre 25 e 64 anos, pois é o momento em que há maior incidência das lesões de alto grau (30 e 39 anos), uma vez que as mulheres mais jovens tendem a apresentar infecções por Papilomavírus Humano (HPV) e lesões de baixo grau, que regredem espontaneamente (BRASIL, 2016).

Nesse estudo verificou-se a escolaridade de apenas uma paciente, destacando com isso a subnotificação dessa informação no município.

Cavalcante et al. (2014), utilizando informações do DATASUS, identificaram predominância de casos em mulheres com nenhum a três anos de escolaridade (84,17%), enquanto nas mulheres com mais de oito anos de escolaridade houve uma baixa incidência (14,83%).

A prevenção primária do câncer de colo uterino consiste na diminuição do contágio do HPV pelo uso de preservativos e pela vacinação (INCA, 2016). O aspecto sociodemográfico que revelou ser a variável de maior risco para que as mulheres sejam acometidas pelo câncer de colo uterino foi a escolaridade, sendo de suma importância a educação em saúde para a prevenção desse tipo de câncer.

Os dados evidenciaram a incidência de 136 casos com estadiamento em NIC III. Este fato demonstra a importância do diagnóstico precoce, uma vez que no período estudado, a maioria dos casos foram diagnosticados com NIC III, lesão intraepitelial de alto grau, porém não maligno.

Quanto ao carcinoma de colo uterino, foram diagnosticados nove casos de Neoplasia Carcinoma Epidérmico Invasiva, dois casos com Neoplasia Carcinoma Epidérmico

impreciso e cinco casos de Neoplasia Aden. Invasiva (tabela 1). O estudo realizado por Schiffman et al. (2016), destaca a importância de distinguir entre os subtipos de carcinoma epidermóide e adenocarcinoma, pois eles podem ter características clínicas e prognósticas distintas (SCHIFFMAN *et al*, 2016). Uma pesquisa envolvendo 89 hospitais e sete serviços isolados de quimioterapia ou radioterapia vinculados aos Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) mostrou que, entre 1995 e 2002, 45,5% das mulheres apresentavam o câncer do colo do útero nos estádios III ou IV no momento do diagnóstico (THULER, 2005).

O câncer do colo do útero é a principal causa de morte por câncer entre mulheres que vivem em países em vias de desenvolvimento (FERLAY, 2001). Balmant et al. (2017), ao analisar a mortalidade por neoplasias entre 15-29 anos no Brasil, identificou o câncer do colo do útero como a principal causa de óbito na faixa etária de 25-29 anos (BALMANT, *et al* 2017). Há muitos fatores que contribuem para esse cenário, mas dois aspectos analisados que podem ajudar a compreender melhor a mortalidade é o estadiamento no qual os casos são diagnosticados e a faixa etária das pacientes (THULER, 2008).

Em Lajeado, no período estudado o total de mortes por câncer de colo uterino por faixa etária foi de 47,05% em pacientes de 20 a 60 anos de idade e 52,94% dos óbitos foram de pacientes acima de 60 anos, sendo a maior mortalidade na faixa etária de 70 a 79 anos, com 29.41%.

Mendonça et al (2008), evidenciam que na faixa etária inferior a 60 anos concentrou-se mais da metade de todos os óbitos por câncer do colo do útero, fase de vida produtiva do ponto de vista econômico. Os achados são semelhantes ao estudo atual, mesmo sendo realizado anos após ele.

Verificou-se pequenas variações referentes a taxa de internação por câncer de colo uterino na cidade de Lajeado entre 2014 e 2021, destacando menores taxas entre os anos de 2020 e 2021, período de isolamento em decorrência da pandemia causada pela COVID 19, fato que contribuiu na diminuição dos números de consultas médicas, exames citopatológico, diagnóstico e internações.

Os resultados deste estudo reforçam a importância do rastreamento do CCU. Ressalta-se que se deve discutir mais esse assunto de forma responsável, abordando formas de prevenção, pois embora os números estejam estáveis, poder-se-ia avançar, pois trata-se de um câncer prevenível por diagnóstico precoce das alterações celulares.

As limitações presentes nesta análise permeiam a dificuldade de encontrar informações como a escolaridade das mulheres diagnosticadas, uma vez que é uma das variáveis de maior risco para que as mulheres sejam acometidas, sendo importante a educação em saúde para a prevenção desse tipo de câncer. Além do mais, estudos com dados secundários são limitados devido a possibilidade de erros de registros no decorrer do processo de coleta e transmissão de dados.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia prático sobre HPV: guia de perguntas e respostas para profissionais de saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.

CAVALCANTE, A. *et al.* Relação da escolaridade com o número de mortes por câncer de colo uterino. Anais da 6ª amostra de saúde, 2014.

SILVA, C.M. da. Melhoria da atenção ao câncer de colo de útero e mama na Unidade Básica de Saúde Paulo Gomes da Silva de Itacoatiara, AM. 2016.

DAMACENA, A. M, *et al.* Rastreamento do câncer do colo do útero em Teresina, Piauí: estudo avaliativo dos dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero, 2006-2013. Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, v. 26, n. 1, p. 71-80, Mar. 2017.

FERLAY, J. F. GLOBOCAN 2000. Cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide, version 1.0. IARC cancerbase, 2001.

FRIGATO, S.; HOGA, L.A.K.. Assistência à mulher com câncer de colo uterino: o papel da enfermagem. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 49, n. 4, p. 209-214, 2003.

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero: Atualização 2016. Brasil. 2016.

MENDONÇA, V.G. de et al. Mortalidade por câncer do colo do útero: características sociodemográficas das mulheres residentes na cidade de Recife, Pernambuco. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 30, n. 5, p. 248-255, 2008.

NV, B. *et al.* Trends in cancer mortality among adolescents and young adults in Brazil. J. Adolesc. Young Adult Oncol., v. 6, n. 2, p. 341-47, 2017.

PASSOS, E. P. *et al.* (Org.). Rotinas em ginecologia. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SCHIFFMAN M, D.J., WENTZENSEN N., *et al.* Carcinogenic human papillomavirus infection. Nature Reviews Disease Primers, 2016.

SOARES, M.C, *et al.* Câncer de colo uterino: caracterização das mulheres em um município do sul do Brasil. Esc Anna Nery Rev Enferm, v. 14, n. 1, p. 90-9, 2010.

THULER, LC.S. Mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 30, p. 216-218, 2008.

THULER, L.C.S; MENDONÇA, G.A. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 27, p. 656-660, 2005.

# Revisão de literatura e relato de caso de zumbido em paciente com Malformação Arteriovenosa extracraniana de cabeça e pescoço

Isadora Rosy Pontalti<sup>1</sup>, Vanise Grassi<sup>2</sup>, Claudete Rempel<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Curso de Medicina – Univates, Lajeado, RS, BR;

<sup>2</sup> Professora do Curso de Medicina da Univates. Médica Neurologista Lajeado, RS, BR;

<sup>3</sup> Professora do Curso de Medicina e Pesquisadora do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Desenvolvimento – Univates.

\* Autor correspondente: Professora do Curso de Medicina e Pesquisadora do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Desenvolvimento – Univates. E-mail: crempel@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

Malformação Arteriovenosa (MAV) é um erro incomum na morfogênese vascular, e pode se formar em qualquer parte do sistema vascular. Os sinais e sintomas variam dependendo da região afetada e da extensão da lesão (ROSENBERG; SUEN; RICHTER, 2018). As MAV de cabeça e pescoço são infrequentes, têm caráter infiltrativo com várias artérias nutritivas (OLIVEIRA *et al.*, 2015). São anomalias congênitas, no entanto, na maioria dos casos, se expressam somente na adolescência ou no início da idade adulta, quando se desenvolvem por influência hormonal (ROSENBERG; SUEN; RICHTER, 2018).

Ao mencionar o sintoma zumbido, pode-se classificá-lo como objetivo (quando o examinador também escuta) ou subjetivo (quando apenas a paciente escuta). É um sintoma inespecífico, e necessita de atenção especial devido às complicações. A MAV como causadora de zumbido não é comum. Sua patogênese está relacionada ao fluxo sanguíneo turbulento, semelhante à estenose (HOFMANN *et al.*, 2013).

Este trabalho tem como objetivo relacionar dados da literatura científica com relato de caso sobre zumbido em paciente com malformação arteriovenosa extracraniana de cabeça e pescoço. Foi feito por meio da análise do prontuário, da entrevista com o paciente e pela revisão sistemática de artigos disponíveis no portal de periódicos da CAPES.

## MÉTODOS

A revisão bibliográfica foi estruturada por meio de uma revisão sistemática utilizando o Portal de Periódicos da CAPES, sem limitação de data, em buscas avançadas por “Arteriovenous Malfomation”, “tinnitus” e “head and neck”. Não foi estipulado data aos artigos para análise. Assim, foram encontrados 382 artigos. Foram incluídos os artigos que contenham todos os descritores no mesmo artigo, seja no resumo, ao longo do artigo ou nas referências, estando em português ou inglês. Dessa maneira, 21 artigos foram selecionados para leitura e destes sete se adequaram os critérios de inclusão e foram analisados.

O paciente entrevistado respondeu sobre seus dados pessoais e sobre a queixa principal. Foram questionadas as características do zumbido quanto a localização, tipo (pulsátil ou não pulsátil), intensidade, frequência, se existem fatores de alívio e agravo ou

sintomas associados. Por fim, foi questionado sobre a permanência dos sintomas após o processo de embolização.

A entrevista e os dados do prontuário do paciente foram comparados com a literatura com a finalidade de relatar o caso. Os artigos encontrados serviram de base para o referencial teórico e para construir a hipótese da causa do zumbido na malformação arteriovenosa.

## RESULTADOS

### Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 84 anos, aposentado, atendido em clínica de Neurologia de Caxias do Sul-RS, encaminhado por médico vascular, com queixas de zumbido pulsátil no ouvido direito. Não soube relatar o início dos sintomas, mas refere ter sido há mais de anos. O zumbido era contínuo, não havia fator de alívio, e piorava à noite quando se deitava em decúbito lateral direito. Associado a isso havia uma massa volumosa na região temporal. Paciente em uso de omeprazol, enalapril, hidroclorotiazida, anlodipino, oxalato de escitalopram e quetiapina

Ao exame físico foi observado massa pulsátil, com sopro auscultado na região temporal direita. Não houve sinais de lateralização e nem sinais de dismetria ao exame neurológico. Para confirmar o diagnóstico foi solicitada uma angiotomografia (Figura 1), a qual mostrou uma malformação arteriovenosa na região temporal, no local onde havia a massa pulsátil.

Foi realizada embolização da MAV com Onyx para tratamento. O laudo da embolização revelou uma MAV na região temporal superficial direita nutrida por ramos da Artéria Temporal e ramos da meningocorticais (Carótida Interna). O exame angiográfico de controle revelou redução de aproximadamente 95% da malformação.

Na consulta pós-operatória, paciente referiu que cessou zumbido. Não apresentou queixas. Entretanto, notou-se tumoração da ferida operatória feita pelo paciente, sendo indicada remoção das lesões ulcerativas, para evitar contaminação (Figura 2). Foi realizada a remoção dessas lesões e junto da MAV. Foram realizados cortes em "Z" e em W" (Figuras 3 e 4). Após a última operação, o paciente apresentou boa evolução, e não apresentou mais sinais de inflamação a ferida operatória.



Figura 1. Angiografia de Vasos Extracranianos de Cabeça e pescoço com a apresentação da MAV.

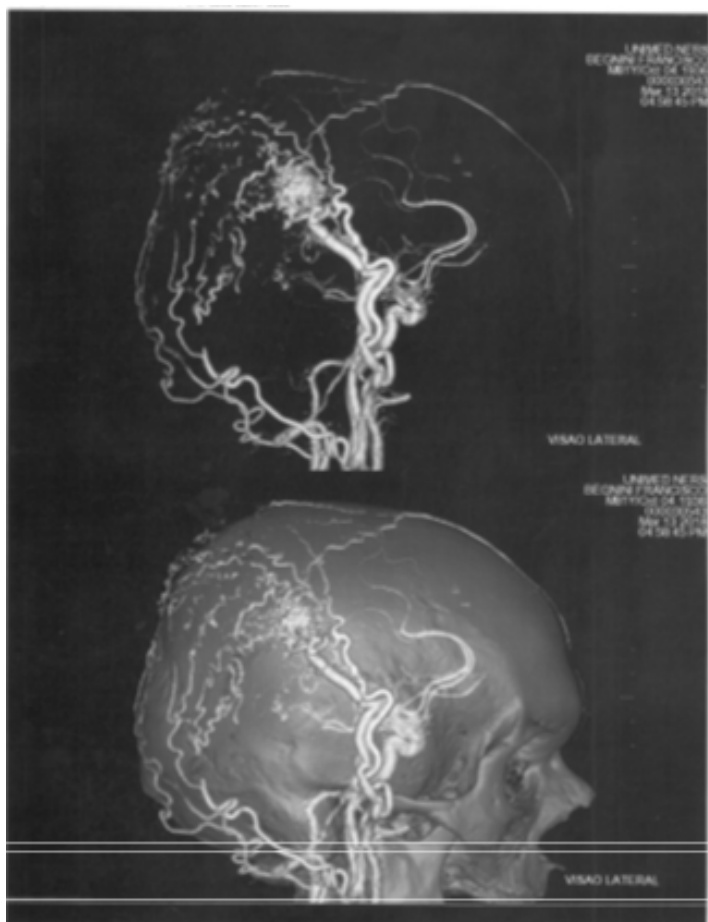


Figura 2. Ferida Operatória após embolização, apresentando sinais de inflamação.



Figura 3. Cirurgia de excisão da embolização, devido a sinais logísticos em ferida operatória. Corte em “Z” e “W”.



Figura 4. MAV embolizada removida.



## Revisão da Literatura

Ao inserir os termos de pesquisa “Arteriovenous Malfomation”, “tinnitus” e “head and neck” no Portal de Periódicos da CAPES, encontrou-se 282 artigos. A partir da leitura dos títulos dos mesmos, selecionou-se 21 artigos para leitura completa. Destes, sete artigos, publicados de 1984 a 2009, se enquadraram nos critérios de inclusão e foram selecionados nesta revisão da literatura análise e discussão, os mesmos estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Artigos selecionados para análise.

| Nº  | Ano  | Autor                                      | Título   | Resultado  |
|-----|------|--|--|--|
| I   | 1984 | VALLIS, R.C.;<br>MARTIN, F. W.             | Extracranial arteriovenous malformation presenting as objective tinnitus   | Zumbido em ouvido direito notado após primeira gravidez, entretanto o zumbido tornou-se mais audível após sua segunda gravidez. O zumbido era auscultado por pessoas de seu convívio. Havia massa pulsátil na ponta do processo mastoide, e se auscultou sopro nessa área. A angiografia mostrou malformação arteriovenosa alimentada pela artéria auricular posterior, juntamente com outros vasos, incluindo o occipital superficial e a artéria temporal. Após cirurgia, o zumbido cessou. O zumbido pulso síncrono é resultado do desbalanço do fluxo laminar no vaso. Quando o fluxo turbulento é produzido na cabeça ou no pescoço pode tornar-se audível. |
| II  | 1993 | AGRAWAL;<br>FLOOD;<br>BRADEY               | Iatrogenic pulsatile tinnitus  | Malformação arteriovenosa entre a artéria temporal e a veia escalonada, a fístula formada causou zumbido pulsátil. Ao exame físico observava-se pulsação na artéria temporal superficial esquerda, ao qual se auscultava um sopro.   |
| III | 1998 | YAO, W.;<br>BENJAMIN, L. C.;<br>KORZEC, K. | Aberrant internal carotid artery erosion of the otic capsule: an unusual case of pulsatile tinnitus                  | Malformação arteriovenosa da artéria carótida interna correndo lateralmente dentro do ouvido médio de ambos os lados. Havia erosão no giro inferior da cóclea pela artéria carótida à direita. O lado esquerdo mostrou desbaste do osso entre a artéria carótida e a cóclea, mas erosão óssea não foi observada. A anormalidade vascular pode ser a causa do fluxo turbulento que é a fonte do ruído auscultado pelo paciente. O zumbido subjetivo geralmente é originado de algum distúrbio eletrofisiológico na cóclea, no VIII nervo craniano ou no sistema nervoso central.  |
| IV  | 2003 | TÜZ, M; DOĞRU, H,<br>YEŞILDAĞ, A.          | Subjective pulsatile tinnitus associated with extensive pneumatization of temporal bone                              | Ocorrência do zumbido pulsátil devido a extensa pneumatização da mastoide, pode ser expressa por características de isolamento diminuídas do osso ao redor da artéria carótida interna devido à osteoporose.   |
| V   | 2008 | WOO, H. <i>et al.</i>                      | Arteriovenous malformation of the external ear: A case report  | Malformação arteriovenosa orelha externa como causa de zumbido. Foi observado uma massa pulsátil a qual se auscultava um sopro no exame físico.  |
| VI  | 2008 | ASLAN, S. <i>et al.</i>                    | Embolisation of in extensive arteriovenous malformation of the temporal region as na alternate tretment: case report | Massa pulsátil na região retro auricular direita. Na angiografia foi localizada a malformação da artéria carótida externa, ramo auricular posterior. Após a operação o zumbido havia se resolvido.   |
| VII | 2009 | CHEN, M. <i>et al.</i>                     | Arteriovenous malformation in the parotid region presenting as pulsatile tinnitus: a case report                     | Zumbido pulsátil na orelha direita. Ao exame físico notou-se sopros sobre a região da mastoide a direita e sobre a região pré-auricular e maxilar na ausculta. A angiografia mostrou malformação arteriovenosa alimentada pela artéria temporal superficial na região da parótida direita sem anastomose intracraniana. Após a embolização o zumbido desapareceu completamente.  |

A partir da leitura dos artigos, foi possível agrupá-los em três categorias: Zumbido, Malformação arteriovenosa e Alterações vasculares que produzem tinido, que serão discutidas a seguir.

## DISCUSSÃO

### Zumbido

Zumbido é a percepção consciente, geralmente indesejada de som que surge ou aparece surgir involuntariamente no ouvido do indivíduo afetado. Na maioria dos casos não existe uma fonte física genuína de som. Pode ser classificado como subjetivo, apenas o paciente escuta, ou subjetivo, se o examinador também escuta. O zumbido pulsátil requer audição, já que geralmente existe a fonte de som. Portanto, incluído sob termos genéricos “zumbido físico” e “somatossomos”. Ele geralmente é unilateral, a menos que a patologia vascular subjacente seja bilateral (HOFMANN *et al.*, 2013).

O zumbido pulsátil origina-se de estruturas vasculares dentro da cavidade craniana, da região de cabeça e pescoço e da cavidade torácica, sendo transmitida para cóclea por estruturas ósseas ou vasculares (SISMANIS, 2011). No entanto, zumbido pulsátil pode ser o único sintoma presente em uma doença grave e potencialmente fatal. (CHEN *et al.*, 2008).

Existem duas causas plausíveis de zumbido pulsátil: (1) o fluxo sanguíneo acelera ou interrompe o fluxo laminar e a turbulência local resultante é audível; (2) os sons de fluxo normal dentro do corpo são mais intensos, seja como resultado de alterações na orelha interna com aumento da condução ou como resultado de perturbação da condução do som levando à perda do efeito de mascaramento de sons externos. Fístulas arteriovenosas podem causar pulsatilidade extremamente alta, produzindo sons, que muitas vezes podem ser ouvidos pelo clínico. As MAV intracranianas causam sintomas neurológicos, mas raramente causam zumbido (HOFMANN *et al.*, 2013).

No exame clínico, são importantes as questões relativas à duração e causa do zumbido, traumas anteriores cerebrocranianas, história de drogas e medicamentos. Naturalmente, o zumbido é sincrônico com o pulso. A ausculta cuidadosa deve ser realizada. Manobras de provocação e rotação podem ser usadas para distinguir se os sons são de origem arterial ou venosa. A audição deve ser testada e a otoscopia realizada. Sintomas neurológicos de aumento de pressão intracraniana (dor de cabeça, distúrbio visual com papiledema, diplopia) devem ser questionados. Ultrassom com Doppler completo dos vasos da cabeça e pescoço também podem ser utilizados (HOFMANN *et al.*, 2013).

O audiograma do paciente corrobora que o zumbido é devido ao sangue turbulento fluxo na artéria carótida interna, porque embora o paciente apresentou perda auditiva bilateral de alta frequência, o zumbido pulsátil na orelha esquerda, que era um lado altamente pneumatizado. No caso relatado por Tüz, Dođru e Yeşildağ (2003), a ocorrência tardia de zumbido subjetivo pulsátil era perceptível devido a uma variação anatômica, que é a pneumatização extensa da mastoide, pode ser expressa por características de isolamento do osso compacto ao redor da artéria carótida interna devido à osteoporose desenvolvida mais tarde na vida. Conclusivamente, esta instância demonstra que zumbido subjetivo pulsátil é eliciado, se existisse uma grande célula de ar entre artéria carótida e cóclea. Extensa pneumatização osso temporal deve ser considerado como causa do zumbido subjetivo pulsátil (TÜZ; DOĐRU; YEŞILDAĞ, 2003).

## Malformação Arteriovenosa

Malformação Arteriovenosa (MAV) é um conjunto de vasos anômalos que fazem conexão entre artérias de alimentação e as veias de drenagem sem uma rede capilar intermediária. Em sua maioria, são malformações congênitas que ocorrem na fase fetal e progridem gradualmente por todo o desenvolvimento. Por razões indeterminadas, muitas MAVs não estão presentes até a idade adulta, e de acordo com algumas teorias, ocorrem devido a alterações hormonais ou traumas. Elas podem ocorrer em qualquer parte do corpo. Entre os tipos de malformação vascular, as de fluxo rápido são as mais invasivas e destrutivas, entretanto, ocorrem com menor frequência do que aquelas de fluxo lento. Podem apresentar uma variedade de sinais, dependendo da extensão da lesão (ROSENBERG; SUEN; RICHTER, 2018).

As lesões vasculares têm uma ampla gama de apresentações clínicas e um curso imprevisível. De acordo com a classificação de Mulliken e Glowacki, as anomalias vasculares são divididas em duas categorias principais: hemangioma e MAVs. Os hemangiomas são caracterizados por proliferação endotelial acelerada seguida de regressão ao longo de um período de cinco a oito anos. Em contraste, as células endoteliais em MAV têm uma taxa de divisão celular normal e não regride. As malformações são subdivididas em lesões de fluxo lento (formas capilares, venosas, linfáticas ou combinadas) e lesões de fluxo rápido (fistulas arteriovenosas e MAVs) (ASLAN *et al.*, 2008).

A maioria das MAVs são intracranianas, sendo de maioria silenciosas, exceto alguns que causam sintomas lentamente ou repentinamente em adultos. Os indivíduos experimentam poucos sintomas significativos, e tendem a ser descobertos incidentalmente, geralmente na autópsia ou durante o tratamento de uma desordem não relacionada. Hemorragia intracraniana e convulsões são as evidências mais comuns, mas nossos conhecimentos sobre sintomatologia da MAVs expressas por sintomas otológicos são raros (KIKUCHI *et al.*, 2002). Os locais mais comuns que as MAVs extracranianas se localizam na bochecha, ouvido, nariz e testa (WOO *et al.*, 2008).

Muitas lesões encontradas durante as investigações do zumbido pulsátil podem não necessitar de tratamento. Zumbido perturbador ou déficit neurológico são indicações para tratamento. De um modo geral, o tratamento pode ser dividido em procedimentos abertos e fechados. O principal procedimento fechado é a embolização seletiva dos vasos que alimentam a MAV (VALLIS; MARTIN, 1984).

A excisão parcial não é curativa e deve ser evitada porque a revascularização e a nova circulação colateral da MAV conduzirão à recorrência. A embolização seletiva isoladamente foi utilizada para palição, mas seu uso raramente é efetivo, devido a formação de novos vasos colaterais. Neste caso, o sucesso é mais frequente obtido pelo tratamento combinado de embolização e excisão. Se possível, a excisão completa deve ser realizada após 48h de embolização por causa da colateralização (WOO *et al.*, 2008).

## Alterações vasculares que produzem tinido

As manifestações clínicas de malformação arteriovenosa estão relacionadas com a perfusão sanguínea anormal e efeito em massa. Uma malformação arteriovenosa pode resultar em aumento do calor, edema dos tecidos afetados, pulsação e um hematoma na ausculta. Os sintomas angustiantes de MAV auricular pode incluir dor latejante, uma

sensação de zumbido e zumbido pulsátil. Além disso, a derivação pode causar lesões isquêmicas em parte da lesão, levando a ulceração e sangramento (ASLAN *et al.*, 2008).

Foram poucos os relatos de artérias aberrantes causando zumbido pulsátil, a maioria destes relatou casos de anomalias vasculares envolvendo a região da cóclea ou nervo auditivo. Propondo que a turbulência marcada e as mudanças na velocidade ou quantidade fluxo sanguíneo podem ser fonte do ruído pulsátil percebido pelo paciente (YAO; BENJAMIN; KORZEC, 1998).

No caso descrito por Kikuchi *et al.* (2002), o zumbido foi acompanhado por perda auditiva, juntamente com paralisia facial ipsilateral, os quais desapareceram com o tempo. A perda auditiva foi descrita como neurossensorial de baixo tom. A causa dessas alterações foi apontada pela hemorragia na MAV cerebelar.

O zumbido pode ter relação com tumores vasculares no ângulo cerebelopontino, segundo Halgat *et al.* (1977). Neumann e Grossgerge (1977) relataram o bulbo jugular altamente posicionado ou uma artéria carótida interna carente de separação óssea da orelha média como possíveis causas. Mais frequentemente, no entanto, o sintoma é devido uma malformação arteriovenosa (VALLIS; MARTIN, 1984). As fístulas podem ser traumáticas, inflamatórias ou congênitas. As fistulas congênitas costumam ser sintomáticas entre a quinta e a décima década de vida. Trauma é a causa mais comum de fistula arteriovenosa adquirida, embora algumas fistulas arteriovenosas latentes congênitas se agravam após trauma crânio encefálico (AGRAWAL; FLOOD; BRADEY, 1993).

O zumbido pulsátil exige um exame de investigação minucioso. Na clínica, o exame físico deve incluir a palpação do crânio e ausculta, principalmente sobre a mastoide, região onde localiza-se a maioria das MAVs. Uma rotina audiológica deve ser realizada. Raio X do crânio e dos meatos auditivos devem ser feitos para descartar neuroma. No entanto, para confirmar uma MAV é necessário o uso de angiografia. A digitalização da TC pode mostrar a posição e o tamanho e posição de um tumor, mas apenas um angiograma irá confirmar a sua verdadeira natureza e os vasos que os drenam (VALLIS; MARTIN, 1984).

O fluxo sanguíneo normal é pulsátil, entretanto é silencioso. Ruído pulso-síncrono resulta de uma perturbação do fluxo laminar de sangue no vaso. Quando o fluxo turbulento é produzido na cabeça ou no pescoço e pode tornar-se audível. O fluxo sanguíneo turbulento pode resultar de dois mecanismos diferentes, por aumento do fluxo ou por estenose de um vaso. A maioria das causas de zumbido são raras, sendo as mais comuns MAV, um tumor glômico, ou estenose da carótida (VALLIS; MARTIN, 1984).

O zumbido pulsátil subjetivo (escutado apenas pelo paciente), poderia ocasionalmente estar associado a distúrbios vasculares. No caso descrito por Yao, Benjamin e Korzec (1998) as artérias internas aberrantes do paciente foram observadas bilateralmente, e o zumbido foi apenas do lado em que houve erosão do osso entre a carótida e a curva basal da cóclea.

Anormalidades da artéria carótida interna são a causa de zumbido pulsátil subjetivo, devido a estreita relação com o osso temporal. A artéria carótida interna cursa medialmente ao osso temporal, e é adjacente ao ouvido médio e à cóclea. A parte vertical do canal carotídeo é localizado inferior à cóclea, anterior a fossa jugular e medial a cavidade timpânica. Zumbido pulsátil devido as anormalidades da artéria carótida formando espaços ocupados pela lesão no meio do ouvido são geralmente objetivos (TÜZ; DOĞRU; YEŞILDAĞ, 2003).

Yao, Benjamin e Korzec (1998) reportaram um caso de zumbido pulsátil subjetivo unilateral. A tomografia mostrou erosão do osso entre a artéria carótida interna e a volta basal da cóclea. O caso sugere que a posição aberrante da artéria carótida interna pode transmitir vibrações regulares da parede arterial vascular direcionando para perilinfa e endolinfa, causando o zumbido pulsátil subjetivo. O som produzido pela turbulência na artéria carótida interna é transmitido para cóclea e sentida como um zumbido síncrono com os batimentos cardíacos do paciente. A presença de células de ar entre a artéria carótida interna e a cóclea podem desempenhar um importante papel na transmissão do som (TÜZ; DOĞRU; YEŞILDAĞ, 2003).

As diferentes características do caso permitem algumas observações. (1) Justaposição da carótida interna à cóclea pode não causar zumbido pulsátil a menos que a artéria tem dinâmica de fluxo sanguíneo anormal, resultando em pulso de transmissão de vibração para o ouvido interno próximo. (2) Pilar da carótida diretamente na cóclea pode resultar em transmissão da vibração do pulso diretamente para a cóclea, que é percebido como zumbido pulsátil. (3) embora aberrante o posicionamento da artéria carótida é uma variante vascular congênita, desenvolvendo zumbido sintomático, que não pode surgir mais tarde na vida, quando a artéria carótida corrói o fino septo de osso separando da virada basal da cóclea. Erosão da carótida interna através da capsula ótica é uma causa rara de zumbido pulsátil subjetivo (YAO, BENJAMIN; KORZEC, 1998).

A maioria dos casos obteve-se alívio do zumbido, embora um número de doentes necessite de mais de um tratamento. A embolização pode ser usada antes da abertura cirúrgica, procedimento que envolvem basicamente ligaduras simples dos vasos de alimentação ou ligadura simples da carótida externa (VALLIS; MARTIN, 1984).

Atualmente, a Tomografia computadorizada (TC) é a técnica tradicional de corte transversal para avaliar tanto a óssea quanto a anatomia mais profunda, mas a sua utilização de radiação ionizante torna menos preferível em pediatria população. Nas últimas décadas, a ressonância magnética (RM) tornou-se uma ferramenta de imagem indispensável com sua resolução de contraste superior para tecidos moles e falta de radiação ionizante. Desvantagens de ressonância magnética incluem tempo de aquisição longo e a necessidade de o paciente permanecer parado. A angiografia por cateter é geralmente reservada para tratamento; uma discussão sobre aplicações e técnicas de tratamento transcatereter estão além do escopo deste artigo, porque fornece o detalhe mais discriminatório de tecidos moles, é o esteio na avaliação por imagem de anomalias vasculares (STEILKLEIN; SHATZKE; 2018).

### **Associação entre o caso e a literatura**

Os artigos analisados apresentavam relação do zumbido com a malformação arteriovenosa de cabeça e pescoço, exceto pelo caso relatado por Tüz, Doğru e Yeşildağ (2003) que correlaciona com a diminuição do isolamento do osso ao redor da artéria carótida interna. As malformações arteriovenosas de cabeça e pescoço como causadores de zumbido, a maioria, tem relação com MAV na região auricular ou tem localização intracraniana.

O exame físico em casos de zumbido pulsátil unilateral é de extrema importância, principalmente avaliação de massas pulsáteis com sopro auscultado. A angiografia foi utilizada para o diagnóstico definitivo. O fluxo turbulento do sangue tem relação com a fisiopatologia do zumbido.

A cessação do zumbido deu-se pela embolização e pela excisão cirúrgica, assim como no relato de caso. Entretanto, houve uma relação entre os artigos que mencionam a embolização como processo paliativo, havendo taxa de recidiva devido a neovascularização.

Os artigos se diferem do caso clínico relatado pela topografia da lesão, sendo esta extracraniana, na região temporal, no entanto, fora do pavilhão auricular. Por outro lado, o caso segue os artigos pelo fato que fluxo turbulento gerado pela malformação arteriovenosa ser causadora do zumbido, sendo cessado o sintoma após a excisão cirúrgica da lesão.

## CONCLUSÃO

A maioria dos artigos analisados são referentes a MAVs intracranianas e de ouvido. Segundo esses artigos, o zumbido pulsátil é produzido em virtude do fluxo sanguíneo anormal, entretanto as MAV localizam-se próximos a cóclea, o que o torna audível.

Como limitações do estudo, pode-se destacar que o paciente não possui audiometria para análise da audição e não se encontrou motivo para o zumbido aparecer em idade adulta avançada e em local diferente dos demais.

No relato de caso apresentado, a MAV é extracraniana, a hipótese da causa do zumbido é pela proximidade da lesão com o pavilhão auricular. A lesão se localiza sobre o osso temporal, o qual forma também o meato acústico externo. Assim, o fluxo turbulento é propagado para o pavilhão auditivo de forma mais intensa pela proximidade da lesão e pela topografia correlacionada com o osso temporal.

## REFERÊNCIAS

AGRAWAL, R.; FLOOD, L. M., BRADEY, N. Iatrogenic pulsatile tinnitus. *The Journal of Laryngology & Otology*, v.107, n. 5, p. 445-447, 1993.

ASLAN, S.; YAVUZ, H.; CAGICI, A. C.; KIZILKILIC, O. Embolisation of an extensive arteriovenous malformation of the temporal region as an alternate treatment: case report. *The Journal of Laryngology & Otology*, v. 122, n. 7, p. 737-740, 2008.

CHEN, M. C.; CHUNG, W. Y.; LUO, C. B.; WU, H. M. Arteriovenous malformation in the parotid region presenting as pulsatile tinnitus: a case report. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, v. 32, n. 2, p. 262-267, 2010.

HOFMANN, E.; BEHR, R.; NEUMANN-HAEFELIN, T.; SCHWAGER, K.. Pulsatile Tinnitus Imaging and Differential Diagnosis. *Deutsches Ärzteblatt International*, v. 110, n. 26, p. 451-458, 2013.

ROSENBERG, TARA L.; SUEN, JAMES Y.; RICHTER, GRESHAM T. Arteriovenous Malformations of the Head and Neck. *Otolaryngol Clin N Am*, v. 51, p. 185-195, 2018.



TÜZ, M.; DOĞRU, H.; YEŞILDAĞ, A. Subjective pulsatile tinnitus associated with extensive pneumatization of temporal bone. *Auris Nasus Larynx*, v. 30, n. 2, p. 183-185, 2003.

VALLIS, R. C.; MARTIN, F. W. Extracranial arteriovenous malformation presenting as objective tinnitus. *The Journal of Laryngology & Otology*, v. 98, n. 11, p. 1139-1142, 1984.

WOO, H.; SONG, S-Y.; KIM, Y-D.; BAI, C. H. Arteriovenous malformation of the external ear: a case report. *Auris Nasus Larynx*, v. 35, n. 4, p.556–558, 2008.

YAO, W.; BENJAMIN III, L. C., KORZEC, K. Aberrant internal carotid artery causing erosion of the otic capsule: an unusual cause of pulsatile tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg*, v.118, p. 678–679, 1998.

STEINKLEIN, J.M.; SHATZKES, D.R. Imaging of vascular lesions of the head and neck. *Otolaryngologic Clinics of North America*, v. 51, n. 1, p. 55-76, 2018.

# Riscos cardiovasculares em pacientes com Transtorno Bipolar

Gabriela Seghetto Musskopf<sup>1</sup>, Iolanda Rodrigues Aimi<sup>1</sup>, Laura Prass Schossler<sup>1</sup>, Mariângela Tosin<sup>1</sup>, Fernanda Majolo<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica de Medicina. Faculdade de Medicina, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado - RS, Brasil;

<sup>2</sup> Docente do curso de medicina na Universidade do Vale do Taquari, Lajeado, Rio Grande do Sul, Brasil.

\*Autor Correspondente: Fernanda Majolo - Universidade do Vale do Taquari, Lajeado, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: fmajolo@univates.br

---

## INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) relaciona-se com a interação de fatores biológicos, neuroquímicos e psicossociais/ambientais, tendo como principais características, de modo generalizado, as alterações extremas de humor (depressão X euforia) (MARTINS, 2022). Sabe-se que o diagnóstico de distúrbio bipolar acarreta em uma cascata de respostas inflamatórias e estas, durante a fase aguda do transtorno, são consideradas um grande fator de risco para morte natural precoce, com grande prevalência por Doenças Cardiovasculares (DCV). Ainda, um grande preditor desse risco é a resposta cardiovascular durante episódios de fase maníaca, nos quais o paciente passa a apresentar uma frequência cardíaca e pressão sistólica elevadas, além de contagens elevadas de leucócitos refletindo em disfunção autonômica do sistema e outros possíveis mecanismos (TSAI, 2017). Assim, o objetivo deste estudo é revisar os riscos para DCV presentes em pacientes com transtorno de personalidade bipolar e apresentar as suas prováveis causas, a fim de que se possa manejar esses pacientes da maneira mais objetiva e adequada, reduzindo-se assim a mortalidade cardiovascular associada ao TB.

## MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa narrativa realizada nos períodos de 1983 a 2023 por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e protocolos disponibilizados pelo Ministério da Saúde. Como descritor de pesquisa, foi utilizado: *“bipolar disorder”*, *“heart disease”*, *“early death”* e *“cardiovascular risk”* no idioma inglês. Os critérios de inclusão para este estudo foram: artigos no idioma inglês; publicados nos últimos 11 anos - período de 2011 a 2022 - e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão e metanálise, disponibilizados na íntegra. Como critérios de exclusão foram removidos artigos duplicados, estudos disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

## RESULTADOS

Dentre os seis artigos que foram encontrados e analisados, podemos alegar que as DCV constituem a principal causa de óbito entre pessoas que sofrem de doenças mentais severas (DMS), incluindo TB, esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo. Em média,

indivíduos com DMS enfrentam um encurtamento de aproximadamente 15 anos na sua expectativa de vida em comparação com a população em geral (ROSSOM, 2022).

Estudos têm demonstrado que uma proporção significativamente maior de pacientes com TB apresenta excesso de peso ou obesidade em comparação com a população em geral (WEINER, 2011). Foi observado que medicamentos como lítio e ácido valpróico - comumente usados em pacientes com TB - estão relacionados ao ganho de peso, uma vez que afetam adversamente o metabolismo da glicose e a resistência à insulina, especialmente em indivíduos com TB. Além disso, antipsicóticos de segunda geração também apresentam associação com hiperlipidemia, resistência à insulina ou aumento do risco de diabetes mellitus, bem como ganho de peso (WEINER, 2011).

Matérias constataam que a associação do TB com os riscos cardiovasculares pode derivar de fatores como alterações de pressão arterial e frequência cardíaca, contagem lipídica e leucocitária, controle glicêmico, peso, disfunção do sistema autônomo, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e tendência ao tabagismo (DE HERT, 2018).

## DISCUSSÃO

O TB está diretamente associado com a morte prematura por DCV. Uma matéria publicada em 2017 indica que indivíduos com essa condição mental têm um risco de mortalidade cardiovascular de 10 anos antes em comparação à sociedade geral, além de apontar que as DCV são responsáveis por mais de um terço da mortalidade em pacientes com TB (TSAI, 2017).

Segundo Rossom et al. (2022), foi demonstrado que 4,6% dos pacientes com DMS (incluindo esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e TB) apresentaram DCV; 3% doença coronariana e 14,9% hipertensão. Ainda, outra matéria (2018) também apresentou resultados que se assemelham às anteriores ao indicar que a mortalidade por DCV em pacientes com TB é 51% maior do que o resto da população (em estudos transversais) e 54% (em estudos longitudinais) (ROSSOM, 2022).

Nesse sentido, segundo Weiner (2011) uma comparação de três estudos em que o primeiro indicava que dentre 644 pacientes com TB, 79% apresentavam sobrepeso ou obesidade. Enquanto isso, o segundo mostrou uma porcentagem de 45% para obesidade e 29% para sobrepeso e, por fim, o terceiro indicou uma taxa de 24,9% para obesidade.

Assim, diversos fatores sugerem esses resultados e serão discutidos a seguir. Por primeiro, a correlação do TB com a inflamação. O estado inflamatório crônico durante a fase aguda da doença é considerado um grande fator de risco para a mortalidade precoce, principalmente por DCV. Nisso, pacientes com TB apresentam uma contagem elevada de leucócitos - uma indicação de inflamação sistêmica. Ainda, o sobrepeso e a obesidade se mostram diretamente ligados à presença inflamatória crônica corporal. Esta, por fim, predispõe o desenvolvimento de aterosclerose e, conseqüentemente, às DCV (TSAI, 2017).

Em segunda instância, o desequilíbrio da frequência cardíaca (FC) e da pressão sistólica (PS) também influenciam na mortalidade. A primeira atua como um indicador da atividade do Sistema Nervoso Simpático e, um desbalanço na fase aguda do TB pode ser uma possível causa de sua desregulação. Por conseguinte, pacientes com enfermidades mentais tendem a apresentar uma taxa mais alta de catecolaminas, um marcador da

atividade simpática, causando um aumento na FC e na PS, além de diminuir o fluxo sanguíneo coronariano e aumentar a resistência vascular periférica (TSAI, 2017).

Em terceiro lugar, uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pode levar a um aumento dos níveis sanguíneos de cortisol, no qual está diretamente associado à aterosclerose, assim como a inflamação crônica (DE HERT, 2018).

Quarto, o aumento da reatividade plaquetária também pode estar associado. Tendo-se em vista que a maior parte da serotonina corporal se encontra em estoque nas plaquetas, há uma relação entre a fase de mania do TB (em que há um grande estímulo do sistema serotoninérgico) e a reatividade destas (DE HERT, 2018).

Quinto, há uma grande influência da medicação utilizada para o controle do TB e os riscos para DCV. O Carbonato de Lítio pode causar ganho de peso e influenciar no metabolismo da glicose. Além disso, o Ácido Valpróico também foi associado com ganho de peso, mas também com o desenvolvimento de resistência insulínica. A segunda geração de antipsicóticos foi congruente, assim como os anteriores, com ganho de peso, além de dislipidemia e risco aumentado de desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (WEINER, 2011).

Sexto, há uma forte influência dos fatores comportamentais. Indivíduos com transtornos mentais comumente realizam a prática de comportamentos pouco saudáveis. Estes podem ser demonstrados por dietas ricas em gorduras, tabagismo, etilismo, dependência química e carência de exercícios físicos. Ainda, esses pacientes também apresentam uma baixa taxa de aderência medicamentosa, nisso referindo-se a terapias cardioprotetoras, por exemplo; além de baixa aderência em programas de reabilitação. Todos esses fatores influenciam na evolução de DM2, hipertensão, aterosclerose e riscos para DCV (DE HERT, 2018).

Sétimo, fatores psicológicos também se correlacionam com alguns dos fatores citados anteriormente. O estresse e ansiedade causam um excesso de ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando a um aumento dos níveis de cortisol e catecolaminas. Estes, de forma crônica, podem levar à inflamação, anormalidades metabólicas, reatividade plaquetária aumentada, disfunção endotelial, hipertensão e até resistência insulínica. Assim, finalmente, contribui para o desenvolvimento de aterosclerose e, por consequência, aumenta os riscos cardiovasculares (DE HERT, 2018).

Por fim, como último elemento, é relatado que fatores genéticos contribuem de 59% a 85% na prevalência do TPB e, de 30% a 60% na de DCV. Desse modo, é possível que haja uma correlação entre essas duas variáveis pela influência genética (DE HERT, 2018).

Para mais, o estudo publicado por Jansaker (2022) também correlacionou o TB com DCV e a privação social. Foram analisados mais de 61 mil pacientes com TB durante uma média de 7,7 anos. Este estudo investigou o efeito da privação causada pela condição social na incidência e mortalidade por doença coronariana (DC) em pacientes com TB na Suécia. O ensaio revelou que o risco de DC incidente e fatal é maior em pacientes com TB que vivem em bairros carentes em comparação com bairros mais prósperos. Essa relação também pode estar associada à ocorrência de diabetes e TB. Fatores de risco como obesidade, hiperlipidemia e hipertensão, para diabetes e DCV são mais comuns em bairros menos prósperos.

## CONCLUSÃO

Sabe-se que as DCV são as principais causas de morte entre pessoas com DMS. No caso do TB, diversos fatores, como metabólicos, hormonais e medicamentosos cooperam em conjunto para facilitar o desenvolvimento de DCV e consequente encurtamento da vida desses pacientes.

O TB gera uma elevação de leucócitos, o que causa uma inflamação sistêmica. Além de induzirem sobrepeso e obesidade, a inflamação predispõe o desenvolvimento da aterosclerose. Ademais, a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal aumenta os níveis séricos de cortisol, que está diretamente associado ao surgimento de trombos nas paredes das artérias.

Os medicamentos utilizados para o tratamento do TB alteram o metabolismo da glicose, no caso do Carbonato de Lítio, e da insulina, no caso do Ácido Valpróico. Antipsicóticos de segunda geração auxiliam também no desenvolvimento de obesidade e dislipidemia.

É fato, portanto, que o risco maior de desenvolvimento de DCV em pacientes com TB é multifatorial, tendo relação não só com as alterações que a própria doença causa no organismo, mas também com os fármacos utilizados para controlar os sintomas da patologia.

## REFERÊNCIAS

DE HERT, M.; DETRAUX, J.; VANCAMPFORT, D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Body-mind interaction in psychiatry*, v. 20, n. 1, p. 31–40, 2018.

JANSÅKER, F. *et al.* Neighborhood deprivation and coronary heart disease in patients with bipolar disorder. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, 2022.

MARTINS, F.. Transtorno bipolar afeta cerca de 140 milhões de pessoas no mundo. Gov.br - Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/transtorno-bipolar-afeta-cerca-de-140-milhoes-de-pessoas-no-mundo> Acesso em: 27 ago, 2023.

ROSSOM, R. C. *et al.* Cardiovascular risk for patients with and without schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder. *Journal of the American Heart Association*, v. 11, n. 6, 2022.

TSAI, S.Y. *et al.* Risk factors for early cardiovascular mortality in patients with bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 71, n. 10, p. 716–724, 2017.

WEINER M., WARREN L., FIEDOROWICZ J.G. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*, v. 23, n. 1, p. 40-7, 2011.

# Vivências de uma liga acadêmica de medicina em uma clínica de diálise: Um relato de experiência

Amir Luiz Hussein Colombelli<sup>1</sup>, Diana Luiza Colombelli<sup>1</sup>, Guilherme Liberato da Silva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Discentes do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil;

<sup>2</sup> Docente do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, RS, Brasil.

\* Autor correspondente: Guilherme Liberato da Silva - Docente do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, Rio Grande do Sul, Brasil.

---

## INTRODUÇÃO

As ligas acadêmicas são compostas por grupos de alunos que possuem interesses semelhantes congruentes com alguma área da ciência em comum. Desse modo, a Liga Acadêmica de Fisiopatologia Médica (LAFIM) do curso de Medicina da Universidade do Vale do Taquari (Univates) propôs a visita em uma clínica de diálise no Vale do Taquari/RS para que seus membros ligantes pudessem acompanhar os atendimentos fornecidos, além de terem a oportunidade de entender melhor sobre a condução dos processos no dia a dia da clínica, quais doenças são as mais prevalentes, entender a fisiopatologia de base e quando culminam em necessidade de realizar a diálise. Outro ponto importante das visitas é a aproximação com o paciente real, fora dos conceitos rígidos dos livros teóricos, posto que, o doente, quando reconhecido como indivíduo, fornece conhecimentos que muitas vezes não são encontrados em fontes bibliográficas. O conhecimento da situação dos pacientes hemodialisados também permite a observação de que há, de acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, uma crise humanitária envolvendo a necessidade de tratamentos que não podem ser realizados pela insuficiência de centros especializados, profissionais habilitados (tanto médicos nefrologistas, equipe multidisciplinar e cirurgiões especializados em transplantes) e defasagem do repasse financeiro do governo em relação ao custo de cada sessão de diálise. Portanto, este trabalho tem o objetivo de relatar as experiências vividas por acadêmicos de medicina em uma clínica de diálise de modo a contribuir com a visão crítica acerca da situação do tratamento oferecido e recebido pelos pacientes que estão realizando diálise.

## MÉTODOS

Estudo de caráter descritivo, qualitativo, do tipo relato de experiência realizado baseado nas vivências experienciadas durante a visita em uma Clínica de Diálise do Vale do Taquari/RS por dois alunos membros da Liga Acadêmica de Fisiopatologia Médica (LAFIM) do curso de medicina da Universidade do Vale do Taquari - Univates no primeiro semestre de 2023. Foram disponibilizados dois turnos (manhã e tarde) de segunda a sábado para que os ligantes pudessem realizar a visita. Foi permitida a conversa com os pacientes indicados pela equipe da clínica. Na primeira visita, a responsável pela clínica mostrou em detalhes o funcionamento do espaço, explicando o processo de purificação e tratamento da água utilizada nas máquinas, apresentando a equipe, demonstrando como é feito o armazenamento de cada filtro correspondente a cada usuário. As máquinas utilizadas para o tratamento também foram apresentadas. Nas duas visitas realizadas, ocorreram

entrevistas livres (sem roteiro específico) para conhecer alguns pacientes e entender quais as percepções de cada um sobre o procedimento. Além disso, houve uma conversa sobre a situação médica, atuação do nefrologista e o trabalho da equipe multidisciplinar.

## RESULTADOS

A experiência de presenciar o atendimento dos pacientes em diálise contribui para a formação médica pois expande a visão e auxilia no enriquecimento do raciocínio clínico dos acadêmicos. Além disso, coloca em evidência uma possível especialidade para os futuros médicos, o que vai de encontro com a necessidade que o país tem de formar novos especialistas na área. Infelizmente, nos primeiros meses em que essa experiência foi disponibilizada, a procura pelas práticas pelos alunos ligantes foi de apenas 8% do total de membros da liga, o que é compatível com o cenário do mercado profissional visto na área da nefrologia. Os ligantes que participaram da experiência foram extremamente bem recepcionados na clínica, o que estimula o estudo e o interesse em continuar a prática e progredir nos conhecimentos acerca da realidade das clínicas de diálise e aumenta o interesse pelos assuntos que envolvem a fisiopatologia renal.

Nas visitas realizadas, foi possível perceber que todas as vagas de hemodiálise da clínica estavam sendo ocupadas e o perfil dos pacientes era variável, composto por homens e mulheres de diferentes idades. Além disso, estavam presentes pacientes que portavam somente Doença Renal Crônica (DRC), e também realizavam a sessão gestantes, pessoas com deficiência mental e/ou física. Os sentimentos demonstrados durante as sessões também variavam. Alguns pacientes aceitavam a condição sem sofrimento, enquanto outros demonstraram profundo descontentamento com a situação. Uma senhora idosa comprometida por outras comorbidades demonstrava descontentamento e não tinha intenção de continuar o tratamento. Nesse viés foi observado a importância do apoio familiar no tratamento de doenças crônicas para que não haja desistência no processo. Um dos pacientes entrevistados já estava ciente que precisaria dos serviços, posto que possuía uma condição genética que afetou muitos familiares e alguns membros, inclusive, precisaram ser dialisados. Alguns pacientes, ainda, não sabiam a origem do problema e relataram não ter o diagnóstico que resultou na DRC.

## DISCUSSÃO

Segundo Júnior e Egídio (2004) “a doença renal crônica consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina)”. Essa perda funcional e lesão pode ser ocasionada por diversos fatores e mecanismos fisiopatológicos do organismo. Dentre as principais causas de DRC, estão a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus representando, em 2021, aproximadamente um terço de todos os casos (NERBASS *et al.*, 2021). Desse modo, a conscientização da comunidade a respeito da prevenção, tratamento e controle das doenças crônicas mais prevalentes e evitáveis, poderia evitar o mau desfecho observado atualmente por causa da falta de vagas nos centros de hemodiálise.

A DRC aumenta sua prevalência na população conforme o avanço da idade, já que acompanha a piora de outras doenças crônicas relacionadas à idade como o diabetes e a hipertensão e, no Brasil, atinge mais homens que mulheres. As alterações renais crônicas afetam mais de 10% da população mundial, totalizando uma média de 800 milhões

de indivíduos em todo o globo que sofrem de DRC (KOVESDY, 2022). Nesse sentido, é importante ressaltar a importância do tema para os novos profissionais da área da saúde. Por isso, quando uma oportunidade de participar como observador e aprendiz em uma clínica de diálise surge, toda a comunidade pode ser beneficiada ao passo que ações podem ser desenvolvidas a partir da observação das causas de falência renal.

De acordo com o Censo Brasileiro de Diálise de 2021, o Brasil contabilizou cerca de 148.363 pacientes que estavam realizando diálise nos 849 centros de diálise ativos no país. Em 2022, 47.900 novos pacientes surgiram com a necessidade da diálise. A estimativa é de que por volta de 50.000 novos pacientes surjam a cada ano devido à transição demográfica e o menor número de transplantes renais realizados, o que impede a liberação de vagas nas clínicas. Já os números referentes à disponibilidade do serviço mostram, segundo os dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia, que 80% dos pacientes em diálise são atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Ainda, cada sessão custa, em média, R\$302 por paciente, enquanto o SUS promete reajustar o valor para R\$240 (atualmente o valor é de R\$218), portanto, mesmo que haja o reajuste, o valor estará abaixo da necessidade. Outro ponto importante é a escolha da especialidade de nefrologia pelo estudante de medicina. Um estudo realizado por ALENCAR, *et al.* (2020), demonstrou que dos 232 estudantes que responderam uma pesquisa sobre escolha da especialidade médica, apenas 2 estudantes citaram a nefrologia como área de escolha. Após escolher essa especialidade, o médico precisa cumprir 2 anos de residência em clínica geral e mais 2 anos em nefrologia para que possa atuar na área, o que totaliza 10 anos de estudos para a formação de cada nefrologista. Nesse sentido, o envolvimento da Liga Acadêmica de Fisiopatologia Médica com o trabalho na Clínica de Diálise pode auxiliar ao despertar maior interesse dos alunos da área e, talvez, mudar a realidade observada no panorama brasileiro a respeito da hemodiálise.

## REFERÊNCIAS

SALDANHA, F.B.; NERBASS H.N.L.F; VIEIRA NETO, T.O.M.; SESSO, R.; LUGON, J.R.. Censo Brasileiro de Diálise 2021. Braz. J. Nephrol., 2022. <https://www.scielo.br/j/jbn/a/FPDbGN5DHWjvMmRS98mH5kS/?format=pdf&lang=pt>

SCHEFFER, M. et al. Demografia Médica no Brasil 2023. São Paulo, SP: FMUSP, AMB, 2023. 344 p. ISBN: 978-65-00-60986-8.

ROMÃO JUNIOR, J.E.. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. Braz. J. Nephrol., v. 26, n. 3 suppl. 1, p. 1-3, 2004. [https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn\\_v26n3s1a02.pdf](https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v26n3s1a02.pdf)

KOVESDY, C.P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements*, v. 12, n. 1, p. 7-11, 2022.

ALENCAR, A.A.R. et al. Fatores preditivos na escolha da especialidade na residência médica. *Jornal Memorial da Medicina*, v. 3, n. 2, p. 6-14, 2021.

MOURA NETO, J.A.. Crise humanitária em diálise no Brasil. *Folha de São Paulo* [online], São Paulo, 2023. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/opiniao/2023/08/a-crise-humanitaria-da-dialise-no-brasil.shtml>>. Acesso em: 23 ago. 2023.





**UNIVATES**

R. Avelino Talini, 171 | Bairro Universitário | Lajeado | RS | Brasil  
CEP 95914.014 | Cx. Postal 155 | Fone: (51) 3714.7000  
[www.univates.br](http://www.univates.br) | 0800 7 07 08 09