

3CIAM



ISSN
2675-6218

[HTTPS://RECIMA21.COM.BR/](https://recima21.com.br/)
BRASIL

3ª EDIÇÃO | 2022



<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i1.2557>

PUBLICADO: 12/2022

Ficha catalográfica elaborada pelos editores-chefes da RECIMA21

RECIMA21 – 3º CONGRESSO INTERDISCIPLINAR DA ÁREA MÉDICA - CIAM
São Paulo - SP, 2022.

Endereço eletrônico: <http://recima21.com.br>

ISSN: 2675-6218

1. Ensino 2. Educação 3. Ciências Sociais e Aplicada 4. Administração 5.
Tecnologia 6. Ciências Humanas 7. Engenharias 8. Ciências da Saúde 9. Gestão
Multidisciplinar e Organizações

Bibliotecária: Janaína Alves Abreu – CRB 8/8034

CDD. 300



APRESENTAÇÃO

Com o apoio do Conselho Regional de Medicina de Minas Gerais, Sociedade Brasileira de Urologia e Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia Regional Minas Gerais, o 3º Congresso Interdisciplinar da Área Médica, 3º CIAM, foi um evento 100% on-line, que ocorreu nos dias 23, 24 e 25 de setembro de 2022 contando com estudantes de todas as faculdades de medicina do Brasil.

O evento contou com cerca de 72 palestrantes, que, com propriedade, ensinaram uma medicina baseada em evidência e que tem a humanização como sua defesa. O congresso foi realizado ao vivo e com até 3 palestras ocorrendo de maneira simultânea, dando assim a oportunidade de o inscrito optar por qual palestra de maior interesse gostaria de assistir. Mesmo a distância física, o 3º CIAM foi realizado ao vivo, e buscou maneiras para se manter próximo de seus congressistas, fornecendo em sua plataforma ferramentas de interação entre congressistas, mediadores e palestrantes através de chat de dúvidas e enquetes ao decorrer de toda transmissão do evento, mostrando ser possível se transformar a discussão em saúde através do ambiente virtual. Ademais, todas as palestras ficaram disponíveis na plataforma, posteriormente ao evento, por 60 dias, dando a oportunidade de o inscrito assistir todas as palestras novamente.

O congresso abordou o tema “A medicina 4.0: Tecnologia, inovação no conhecimento e desenvolvimento de habilidades fora da curva”, com intuito de debater novas inovações tecnológicas no campo da medicina pós-pandemia e os seus benefícios para a sociedade.

3º CONGRESSO INTERDISCIPLINAR DA ÁREA MÉDICA



SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 38- GALCANEZUMAB COMO OPÇÃO PROFILÁTICA NO MANEJO DOS PACIENTES COM MIGRÂNEA..... | 05 |
| 39- FATORES QUE INFLUENCIAM O PROGNÓSTICO DOS PACIENTES APÓS AFOGAMENTO..... | 13 |
| 40- INTERAÇÃO DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS ATRIAIS COMO BIOMARCADORES EM PACIENTES ADULTOS COM SUSPEITA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA..... | 21 |
| 41- IMPORTÂNCIA E BENEFÍCIOS DO GOLDEN HOUR PARA O PACIENTE NEONATAL..... | 28 |
| 42- RECOMENDAÇÕES FARMACOLÓGICAS PARA TRATAMENTO DE FIBROMIALGIA NA GESTAÇÃO: ARTIGO DE REVISÃO..... | 33 |
| 43- LINFOMA DE BURKITT NA PEDIATRIA E SUA RELAÇÃO COM O VÍRUS EPSTEIN-BARR: UMA REVISÃO DE LITERATURA..... | 41 |
| 44- NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA LEISHMANIOSE: HOUE AVANÇOS SIGNIFICATIVOS?..... | 50 |
| 45- MORTALIDADE POR MELANOMA MALIGNO DA PELE NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL ENTRE 2010 E 2019..... | 59 |
| 46- O MANEJO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA..... | 69 |



GALCANEZUMAB COMO OPÇÃO PROFILÁTICA NO MANEJO DOS PACIENTES COM MIGRÂNEA

GALCANEZUMAB AS A PROPHYLACTIC OPTION IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH MIGRAINE

Carolina Gabriela Divino Soares Gioia¹; Ana Livia Marra Bemfica²; Thalliany Cristina Ribeiro Sobrinho²; Vinícius Oliveira Mendonça³; Ledismar José da Silva⁴

¹Graduando em Medicina no Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES) Trindade, Goiás

²Graduando em Medicina na Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO) Goiânia, Goiás

³Graduando em Medicina na Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA) Anápolis, Goiás

⁴Médico neurocirurgião, mestre em gerontologia pela Universidade Católica de Brasília

RESUMO

Introdução: A migrânea é a sexta doença mais incapacitante do mundo e interfere significativamente na qualidade de vida do paciente. Desse modo, são necessárias medidas profiláticas e terapêuticas para o manejo da dor nos indivíduos vítimas dessa moléstia. **Desenvolvimento:** Diversos estudos foram desenvolvidos com o objetivo de analisar a eficácia do Galcanezumab no manejo profilático da migrânea. Com isso, observou-se uma redução no número de crises episódicas e mensais dos pacientes e uma eficácia superior quando comparado ao placebo. Ademais, mostrou-se eficaz na diminuição da intensidade da dor. **Conclusão:** O Galcanezumab mostrou-se uma opção profilática no manejo da migrânea dos pacientes, pois reduziu o número de crises episódicas, crônicas e mensais.

PALAVRAS-CHAVE: Migrânea. Galcanezumab. Dor.

ABSTRACT

Introduction: Migraine is the sixth most disabling disease in the world and significantly interferes with the patient's quality of life. Thus, prophylactic and therapeutic measures are necessary for pain management in individuals who are victims of this disease. **Results and discussion:** Several studies were developed with the objective of analyzing the effectiveness of Galcanezumab in the prophylactic management of migraine. Thus, there was a reduction in the number of episodic and monthly seizures of patients and a superior efficacy when compared to placebo. Furthermore, it proved to be effective in reducing pain intensity. **Conclusion:** Galcanezumab proved to be a prophylactic option in the management of patients' migraine, as it reduced the number of episodic, chronic and monthly attacks.

KEYWORDS: Migraine. Galcanezumab. Pain.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a enxaqueca é a sexta doença mais incapacitante do mundo e atinge 15% da população mundial, no Brasil são mais de 30 milhões de afetados. A classificação internacional das cefaleias (ICHD – 3) a descreve como uma doença neurológica crônica marcada por dores de cabeça moderadas a graves, que pode acarretar outros sintomas como náuseas, vômitos, fotofobia ou fonofobia. Por conta de seu caráter incapacitante, Goadsby et al. (2019)¹, refere uma urgência em novos tratamentos eficazes que aumentem a pequena cartela de medicamentos e tratamentos disponibilizados atualmente.

De acordo com (Kuruppu et al., 2021)², existem classes comuns de medicação preventiva de enxaqueca tais como os antiepilépticos, antidepressivos tricíclicos e os betabloqueadores, contudo,



essas terapias acabam exigindo uma titulação e uma resposta pouco eficaz a curto prazo o que faz com que a maior parte dos pacientes descontinuaram o tratamento. Um estudo anterior nos EUA apontou por exemplo que após o início do tratamento com tais medicamentos, cerca de 53% dos pacientes não estavam seguindo com o tratamento estipulado, principalmente pela eficácia e efeitos colaterais (Ford et al., 2017)³.

Avanços na compreensão da patogenia da enxaqueca levaram a descoberta do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), encontrado no complexo vascular do trigêmeo e em regiões centrais do cérebro que influencia a modulação da dor e atividade muscular (Hershey, 2017)⁴. Nesse ínterim, surge o Galcanezumab, um anticorpo monoclonal que funciona se ligando ao CGRP e inibindo os efeitos indutores de enxaqueca (DETKE et al., 2019)⁵.

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo revisar a literatura atual e identificar a eficácia do galcanezumab como opção profilática no manejo dos pacientes com migrânea. Além disso, foi possível observar por quanto tempo os efeitos perduraram e caracterizar como ocorria a melhora.

DESENVOLVIMENTO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura delineada com base na pergunta de pesquisa: "O anticorpo monoclonal Galcanezumab é seguro e efetivo como opção profilática no manejo da migrânea?".

Para o desenvolvimento do presente estudo foram incluídos todos os artigos completos indexados do tipo ensaio clínico randomizado, escritos no idioma inglês, que se relacionavam com o uso do Galcanezumab na profilaxia das crises de migrânea, que foram publicados nos últimos 5 anos. Os artigos que não estavam concluídos ou que não se enquadram no objetivo do estudo foram excluídos.

Foi realizada uma estratégia de busca no banco de dados: PubMed (MedLine). Os descritores utilizados foram: "Galcanezumab AND Migraine AND Prevention". A última busca foi realizada em agosto de 2022.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 243 estudos foram encontrados na busca nos bancos de dados eletrônicos. Após a filtragem, 202 artigos foram excluídos, restando 41 estudos. Destes, após revisão de títulos e resumos, 28 artigos foram excluídos, de forma que 13 permaneceram para a análise do texto completo. Dessa forma, 13 artigos foram incluídos na síntese da análise qualitativa.

De acordo com Goadsby et al. (2019)¹, existe uma urgência em novos tratamentos eficazes para a enxaqueca devido ao grande número de indivíduos que sofrem com a mesma e a pequena gama de medicamentos com eficácia comprovada atualmente. Nessa perspectiva, surge o galcanezumab o anticorpo monoclonal que se liga ao peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), importante na fisiopatologia da enxaqueca uma vez que o CGRP é encontrado em



concentrações aumentadas em momentos de crise, o medicamento age contra essa via e os resultados preliminares indicam resultados positivos na prevenção da enxaqueca.

Para verificar a eficácia do medicamento, foi feita uma análise utilizando dados de um estudo randomizado, duplo-cego, em fase II, controlado por placebo com pacientes em 35 centros nos EUA, separados aleatoriamente para receber o galcanezumab via injeção subcutânea de 150mg a cada duas semanas ou placebo. O estudo foi dividido em quatro fases, a primeira correspondendo a triagem, a análise dentro de um período de referência para marcar a frequência das crises nos participantes, o período de tratamento de 12 semanas e o período de avaliação contínua por mais 12 semanas. O resultado da análise sugere que o início da eficácia de galcanezumab começa em uma grande parte dos participantes após uma semana da administração da primeira dose e a melhora é mantida durante o período de 3 meses em grande parte dos pacientes, além disso a resposta ao medicamento também pode aparecer no segundo ou terceiro mês após o início do tratamento¹.

Em concordância com o estudo anterior, Detke et al. (2018)⁶ em um ensaio clínico randomizado, duplo cego, em fase 3, multicêntrico, controlado por placebo durante 3 meses, com 1037 participantes. Os pacientes elegíveis foram randomizados 2:1:1 para receber injeções subcutâneas mensais de placebo, galcanezumab 120 mg ou galcanezumab 240 mg, ao longo dos 3 meses de tratamento, as porcentagens médias de pacientes com $\geq 50\%$ e $\geq 75\%$ de redução em relação à linha de base em MHDs (dias mensais de dor de cabeça de enxaqueca) foram maiores para ambas as doses de galcanezumab do que para placebo ($\geq 50\%$ de taxa de resposta: ambas as doses $p < 0,001$; $\geq 75\%$ taxa de resposta).

No estudo o placebo conseguiu reduzir os dias mensais de dor de cabeça de enxaqueca do primeiro para o 3 mês em 2,7 dias, já o galcanezumab 120 mg reduziu 4,8 dias, e galcanezumab 240 mg 4,6 dias, antes do tratamento (linha base) os dias mensais de enxaqueca eram 19,4.⁶

Também, Skljarevski et al. (2018)⁷ evidenciou uma redução significativa dos dias de enxaqueca em comparação com um placebo, por meio de um ensaio clínico randomizado, no qual foram administradas mensalmente, durante um período de 3 meses, injeções subcutâneas de galcanezumabe, 5, 50, 120 ou 300 mg, ou placebo em pacientes com enxaqueca episódica. O objetivo era avaliar se pelo menos 1 das 4 doses de galcanezumab testadas foi superior ao placebo na prevenção da enxaqueca episódica medido pela alteração média da linha de base no número de dias de enxaqueca por mês. A mudança geral da linha de base ao mês 3 no número de MHDs foi significativa para os grupos de dose de 120 mg e 300 mg em comparação com placebo.

Analisando dois outros ensaios clínicos EVOLVE-1 e EVOLVE-2 já na fase 3, duplo-cego, durante o período de seis meses com pacientes que possuíam de 4 a 14 dias de enxaqueca por mês, onde os pacientes foram escolhidos aleatoriamente na proporção de 2:1:1 para receber respectivamente injeções de placebo, galcanezumab 120 mg e 240 mg. Nesses estudos é importante frisar que houve a participação de pacientes que os preventivos anteriores falharam no máximo duas vezes. O resultado obtido também foi positivo mesmo em grupos com uma ou duas falhas preventivas



prévias, obtendo em sua maioria entre 50 e 75% de taxa de resposta ao tratamento e uma diminuição no número de dias de enxaqueca. Dessa forma, ambos os ensaios apresentaram eficácia para pacientes que ainda não tinham utilizado medicamentos e para aqueles que os medicamentos haviam falhado outras vezes.^{8,15}

De outra parte, foi analisado sobre os estudos EVOLVE 1 e 2 o início do efeito do galcanezumab nos pacientes que indicou que ele já fez diferença no primeiro dia de uso, principalmente devido a não utilização dos pacientes de medicamentos preventivos de enxaqueca, essa descoberta condiz também com o mecanismo de ação do galcanezumab que funciona se ligando e neutralizando os efeitos indutores da enxaqueca do CCGRP. Além disso, outros fatores como a meia vida média de 27 dias permitem que esse medicamento seja administrado mensalmente, assim como foi feito nos estudos em questão.^{5,15}

Segundo Detke et al. (2019)⁵, a dose de ataque de 240 mg como a primeira dose e a manutenção com a dose de 120 mg também colaborou para uma eficácia mais rápida do medicamento. Ademais, o efeito do galcanezumab foi consistente ao decorrer das semanas, dessa maneira, além dessa característica, o início rápido do efeito foi comprovado o que o tornou um tratamento promissor para prevenção para pacientes com enxaqueca episódica.

REGAIN foi outro ensaio clínico randomizado de fase 3 analisado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com enxaqueca crônica onde os pacientes foram separados de forma aleatória na proporção de 2:1:1 para receber o placebo ou o galcanezumabe 120mg ou 240 mg umas vez ao mês por 3 meses. Os resultados apontaram que o medicamento é eficaz para pacientes com enxaqueca crônica que falharam em 1 ou 2 tratamentos preventivos anteriormente com uma taxa de resposta de 50 e 75%, redução da necessidade de utilização de demais medicamentos com uma resposta mais aguda.⁹

Além disso, de acordo com Ruff et al. (2019)⁹, no subgrupo sem falhas preventivas houve uma diferença relativa a dosagem já que para o grupo de 240mg todas as medidas estudadas tiveram redução, enquanto o grupo de 120 mg houve redução apenas nos dias de enxaqueca que exigiram o uso de medicações atenuantes adicionais. Assim, o galcanezumab é eficaz quando comparado ao placebo e seus resultados podem variar de acordo com a quantidade e apresentação de falhas e dosagem de cada grupo.

STAUFFER et al. (2020)¹⁰ também se dedicou a analisar a eficiência do galcanezumab, buscando avaliar os efeitos da idade do paciente na farmacocinética (PK), eficácia e segurança do galcanezumabe na prevenção da enxaqueca. Foram incluídos dados de eficácia de três ensaios clínicos duplo-cegos de fase 3: os dois estudos de 6 meses em enxaqueca episódica (EVOLVE-1, EVOLVE-2: N = 1773) e um estudo de 3 meses em enxaqueca crônica (REGAIN: N = 1113). Os pacientes foram randomizados 2:1:1 para placebo, galcanezumabe 120 mg ou galcanezumabe 240 mg. Os dados de segurança e farmacocinética incluíram estudos adicionais de fase 2 e fase 3 para uma amostra maior de pacientes > 60 anos (intervalo = 18-65 para todos os estudos). As análises de



subgrupo avaliaram medidas de eficácia, ocorrência de eventos adversos (EA) e alterações nas medidas cardiovasculares por faixa etária do paciente. A farmacocinética de galcanezumab foi avaliada usando uma abordagem de análise populacional, onde a idade foi examinada como um potencial na depuração aparente (CL/F) e volume aparente de distribuição (V/F) de galcanezumab.

Como resultado, foram obtidos que os números de dias de enxaqueca mensais na linha de base foram semelhantes entre os grupos etários. Não houve interações estatisticamente significativas de tratamento por faixa etária para quaisquer medidas de eficácia, exceto em estudos de enxaqueca episódica em que pacientes mais velhos pareciam ter uma redução maior do que pacientes mais jovens no número de dias mensais de enxaqueca com uso de medicação aguda. A idade (18-65) teve um efeito mínimo em CL/F e nenhum efeito em V/F. Pacientes tratados com galcanezumabe ≥ 60 anos não experimentaram aumentos clinicamente significativos na pressão arterial e nenhum aumento na frequência de EAs emergentes do tratamento, descontinuação devido a EAs, eventos adversos graves (SAEs) em geral ou SAEs cardiovasculares, em comparação com os tratados com placebo da mesma idade pacientes.¹⁰

FÖRDERREUTHER et al (2018)¹¹, por meio de um ensaio clínico randomizado, que tem como objetivo avaliar a manutenção do efeito após o tratamento com galcanezumab em comparação com placebo em pacientes adultos com enxaqueca episódica ou crônica. Foram realizados 3 estudos, 2 estudos de desenho semelhante de pacientes com enxaqueca episódica (6 meses) e 1 estudo de pacientes com enxaqueca crônica (3 meses). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1:2 e receberam uma injeção subcutânea de galcanezumabe 120 mg/mês (após uma dose inicial de 240 mg) ou 240 mg/mês ou placebo. Um total de 1.773 pacientes adultos com enxaqueca episódica (n = 444 para galcanezumabe 120 mg; n = 435 para galcanezumabe 240 mg; n = 894 para placebo para 2 estudos agrupados) e 1.113 pacientes com enxaqueca crônica (n = 278 para galcanezumabe 120 mg ; n = 277 para galcanezumab 240 mg; n = 558 para placebo).

Em pacientes com enxaqueca episódica, $\geq 50\%$ de resposta foi mantida em 41,5 e 41,1% dos pacientes tratados com galcanezumabe (120 mg e 240 mg, respectivamente) por ≥ 3 meses consecutivos (até o desfecho do paciente) e 19,0 e 20,5%, respectivamente, para 6 meses consecutivos e foi significativamente maior do que os 21,4 e 8,0% dos pacientes tratados com placebo em ≥ 3 e 6 meses consecutivos. Aproximadamente 6% dos pacientes tratados com galcanezumabe mantiveram $\geq 75\%$ de resposta durante todos os 6 meses versus 2% dos pacientes tratados com placebo. Em pacientes com enxaqueca crônica, 29% dos pacientes tratados com galcanezumabe mantiveram $\geq 30\%$ de resposta todos os 3 meses em comparação com 16% dos pacientes com placebo, enquanto $\geq 50\%$ de resposta foi mantida em 16,8 e 14,6% dos pacientes tratados com galcanezumabe (120 mg e 240 mg) e foi superior ao placebo, que foi de 6,3%.¹¹

A eficácia do galcanezumab também foi analisada em 462 pacientes que não se beneficiaram de medicamentos preventivos comumente prescritos também foi analisada no estudo clínico randomizado CONQUER de fase 3b, duplo-cego, controlado por placebo, no período de 3 meses em



pacientes com enxaqueca episódica ou crônica que tiveram de 2 a 4 falhas em tratamentos preventivos nos últimos 10 anos. Os pacientes do estudo foram distribuídos de forma aleatória onde 230 receberam o placebo e 232 receberam galcanezumab 102 mg/mês, avaliando durante o período se houve uma diminuição da quantidade de dias em que os episódios ocorreram e melhoria na dor.²

Em uma análise do mesmo estudo, REUTER et al. (2021)¹² observou que a variação média nos dias mensais de enxaqueca na população total, que foi - 1,3 para placebo e - 4,4 para pacientes com galcanezumab no final do tratamento duplo-cego ($p < 0,001$), foi - 5,2 e - 5,6, respectivamente, no final do tratamento aberto com galcanezumab. Entre os pacientes com enxaqueca episódica, a alteração média nos dias mensais de cefaleia de enxaqueca foi -0,6 para placebo e -2,8 para galcanezumabe após tratamento duplo-cego ($p < 0,001$) e foi -4,5 e -3,8, respectivamente, após tratamento aberto. Entre os pacientes com enxaqueca crônica, a alteração média nos dias mensais de cefaleia de enxaqueca foi -2,5 para placebo e -6,6 para galcanezumab após tratamento duplo-cego ($p < 0,001$) e foi -6,5 e -8,2, respectivamente, após tratamento aberto.

Os resultados desse estudo apontaram que o galcanezumab foi eficaz na redução da quantidade de episódios mensais de enxaqueca e no nível da dor em pacientes que não se beneficiaram de medicamentos como topiramato, amitriptilina, propranolol, valproato, divalproex dentre outros. Dessa maneira, ficou claro no ensaio que os pacientes tratados obtiveram resultados positivos em relação ao placebo, ponto importante que se deve também ao fato deles já terem tido experiências negativas com outros medicamentos e por tanto se apresentarem mais resistentes à possibilidade de eficácia do medicamento.^{2,12}

Outra análise importante foi feita por Jakate et al. (2021)¹³ foi quanto ao impacto do galcanezumab e de um outro medicamento da mesma classe, o erenumab, no perfil farmacocinético (PK), segurança e tolerabilidade do ubrogepant, outro medicamento usado no tratamento de enxaqueca. No ensaio clínico dos 40 participantes inscritos no estudo, 20 foram alocados aleatoriamente para o braço 1 (ubrogepant ± erenumab) e 20 foram alocados aleatoriamente para o braço 2 (ubrogepant ± galcanezumab), em cada braço, um total de 19 participantes completaram todos os 3 períodos de tratamento.

O perfil de PK do ubrogepanto foi caracterizado para administração antes e 4 dias após a injeção de mAb direcionada a CGRP. Os participantes receberam dose única de 100 mg de ubrogepant no dia 1, erenumab subcutâneo 140 mg (braço 1) ou galcanezumab 240 mg (braço 2) no dia 8 e ubrogepant 100 mg uma vez ao dia nos dias 12-15. Em cada braço do estudo, amostras de sangue em série foram coletadas nos dias 1 e 12 para medição das concentrações plasmáticas de urogepant. Não houve diferenças significativas na concentração plasmática máxima do ubrogepant após versus antes da administração de erenumabe. Os eventos adversos emergentes do tratamento foram semelhantes aos relatados com cada tratamento sozinho. Além disso, o perfil farmacocinético do ubrogepant não foi alterado significativamente e não foram identificadas preocupações de segurança quando o ubrogepant foi coadministrado com erenumab ou galcanezumab.¹³



Além disso, como forma de comparação entre os medicamentos monoclonais RAFFAELLI et al (2019)¹⁴, buscou investigar o efeito profilático de galcanezumab por 9 meses e erenumab por 12 meses, na prevenção da enxaqueca crônica. Foram comparados, usando o diário da dor dos pacientes, a migração da população antes do início do tratamento (linha de base), nas últimas 4 semanas antes do fim do tratamento (extensão aberta), e até as 12 semanas finais de tratamento.

Os pacientes receberam injeções mensais de 120 mg ou 240 mg de galcanezumab durante a extensão aberta, a critério do investigador e o outro grupo recebeu uma dose mensal de 70 mg de erenumab, por 12 semanas, após 140 mg de erenumab por 52 semanas.¹⁴

Os dados de 16 pacientes após a conclusão do tratamento aberto de galcanezumab e erenumab foram analisados e o número médio de dias mensais de enxaqueca foi de $18,38 \pm 3,74$ na linha de base e $12,19 \pm 4,53$ nas últimas 4 semanas da extensão aberta ($p < 0,001$). Dessa forma, os dias mensais de enxaqueca permaneceram significativamente reduzidos em comparação com a linha de base durante todo o período de observação de 12 semanas após a conclusão do rótulo aberto ($p = 0,002$), com uma redução de $5,38 \pm 4,92$ nas semanas 1–4 ($p = 0,001$), $4,75 \pm 4,15$ nas semanas 5–8. Não houve diferença significativa nos dias mensais de enxaqueca entre as 12 semanas após o término do rótulo aberto e as últimas 4 semanas da fase de rótulo aberto ($p = 0,228$). Todas as outras análises revelaram melhoria numérica durante a semana 12 em comparação com a linha de base.¹⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A enxaqueca é uma condição frequente na população, que por muitas vezes pode ser incapacitante e interferir diretamente na qualidade de vida. Apesar disso, existem poucas opções de tratamento e elas geralmente possuem uma baixa adesão daqueles que sofrem com essa doença.

Dessa forma, por conta dessa escassez, análises de medicamentos como o galcanezumab são de suma importância e trazem grandes avanços para a área. Diante das análises feitas neste estudo, foi possível observar que o galcanezumab é uma boa opção profilática no manejo dos pacientes com migração, que se mostrou eficaz na diminuição da quantidade de crises de enxaqueca episódica e crônica, além das crises mensais. Ademais, mostrou-se eficaz na redução da intensidade da dor.

REFERÊNCIAS

1. GOADSBY, Peter J; DODICK, David W; MARTINEZ, James M; FERGUSON, Margaret B; OAKES, Tina M; ZHANG, Qi; SKLJAREVSKI, Vladimir; AURORA, Sheena K. Onset of efficacy and duration of response of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: a post-hoc analysis. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, Londres, v. 90, n. 8, p. 939-944, 2019.
2. KURUPPU, Dulanji K.; TOBIN, Joshua; DONG, Yan; AURORA, Sheena K.; YUNES-MEDINA, Laura; GREE, A Laine. Efficacy of galcanezumab in patients with migraine who did not benefit from commonly prescribed preventive treatments. **BMC neurology**, v. 21, 2021.



3. FORD , Janet H; JACKSON , James; MILLIGAN, Gary; COTTON, Sarah; AHL , Jonna; AURORA, Sheena K. A Real-World Analysis of Migraine: A Cross-Sectional Study of Disease Burden and Treatment Patterns. **Headache - The Journal of Head and Face Pain**, v. 57, p. 1532-1544, 2017.
4. HERSHEY, Andrew D. CGRP - The Next Frontier for Migraine. **The New England - Journal of Medicine**, [S. l.], v. 377, p. 2190-2191, 2017.
5. DETKE, Holland C.; MILLEN, Brian A.; ZHANG, Qi; SAMAAN , Karen; AILANI , Jessica; DODICK, David W.; AURORA, Sheena K. Rapid Onset of Effect of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: Analysis of the EVOLVE Studies. **Headache**, v. 60, p. 348-359, 2019.
6. DETKE, Holland C.; GOADSBY, Peter J.; WANG, Shufang; FRIEDMAN, Deborah I.; SELZLER, Katherine J.; AURORA, Sheena K.. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. **Neurology**, v. 91, n. 24, p. 2211-2221, dez 2018.
7. SKLJAREVSKI, Vladimir et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. **JAMA neurology**, v. 75, n. 2, p. 187-193, 2018.
8. RUFF, D. D.; FORD, J. H.; TOCKHORN-HEIDENREICH , A.; STAUFFER, V. L.; GOVINDAN, S.; AURORA, S. K.; TERWINDT, G. M.; GOADSBY, P. J. Efficacy of galcanezumab in patients with episodic migraine and a history of preventive treatment failure: results from two global randomized clinical trials. **European Journal of Neurology**, v. 27, n. 4, p. 609-618, 2019.
9. RUFF , Dustin D.; FORD, Janet H.; TOCKHORN-HEIDENREICH , Antje; SEXSON , Matthew; GOVINDAN , Sriram; PEARLMAN , Eric M.; WANG , Shuu-Jiun; KHAN , Arif; AURORA, Sheena K. Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. **Cephalalgia** : an international journal of headache, v. 39, n. 8, p. 931-9444, 2019.
10. STAUFFER, Virginia L. et al. Effect of age on pharmacokinetics, efficacy, and safety of galcanezumab treatment in adult patients with migraine: results from six phase 2 and phase 3 randomized clinical trials. **The Journal of Headache and Pain**, v. 21, n. 1, p. 1-14, 2020.
11. FÖRDERREUTHER, Stefanie et al. Preventive effects of galcanezumab in adult patients with episodic or chronic migraine are persistent: data from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. **The journal of headache and pain**, v. 19, n. 1, p. 1-9, 2018.
12. REUTER, Uwe et al. Galcanezumab in patients with multiple previous migraine preventive medication category failures: results from the open-label period of the CONQUER trial. **Advances in therapy**, v. 38, n. 11, p. 5465-5483, 2021.
13. JAKATE, Abhijeet et al. Pharmacokinetics and safety of ubrogepant when coadministered with calcitonin gene-related peptide-targeted monoclonal antibody migraine preventives in participants with migraine: A randomized phase 1b drug-drug interaction study. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 61, n. 4, p. 642-652, 2021.
14. RAFAELLI, Bianca; MUSSETTO, Valeria; ISRAEL, Heike; NEEB, Lars; REUTER, Uwe. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. **The Journal Of Headache and Pain**, v. 20, n. 66, 2019.
15. SKLJAREVSKI, Vladimir; MATHARU, Manjit; MILLEN, Brian A.; OSSIPOV, Michael H.; KIM, Byung-Kun; YANG, Jun Yan. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. **Cephalalgia : an international journal of headache**, v. 38, n. 8, p. 1442-1454, 2018.



FATORES QUE INFLUENCIAM O PROGNÓSTICO DOS PACIENTES APÓS AFOGAMENTO

FACTORS THAT INFLUENCE PATIENTS' PROGNOSIS AFTER DROWNING

Esther Pereira Borges Correia¹; Bruna da Silva Teixeira²; Poliana Zara Carvalho³; Gabriela Lima Guerino⁴; Marcos Rogerio Bitencourt⁵

1 Acadêmica do Curso de Medicina na Unicesumar, Maringá, PR.

2 Acadêmica do Curso de Medicina na Unicesumar, Maringá, PR.

3 Acadêmica do Curso de Medicina na Unicesumar, Maringá, PR.

4 Acadêmica do Curso de Medicina na Unicesumar, Maringá, PR.

5 Professor orientador na Unicesumar, Maringá, PR

RESUMO

Introdução: O afogamento, uma das principais causas de morte não intencional em todo o mundo, é uma insuficiência respiratória que se inicia com imersão ou submersão inesperadas das vias aéreas em meio líquido. Como sua fisiopatologia é fundamentada principalmente em hipoxemia, o prognóstico dos pacientes afogados baseia-se em complicações das funções cardiológica, respiratória e neurológica. Assim, a sobrevivência do indivíduo depende de múltiplos fatores inter-relacionados, havendo três pilares que amparam o prognóstico do paciente. São eles: tipo de líquido aspirado, grau de hipotermia e tempo de submersão. **Desenvolvimento:** O presente estudo buscou analisar de que forma a dinâmica desses fatores conduzem o desfecho clínico e modificam o prognóstico dos pacientes no intercurso do afogamento. **Considerações finais:** O tipo de líquido relacionou-se com maior ou menor frequência de infecções. Além disso, temperaturas elevadas e diminuídas provocam diferentes sintomas, respectivamente: diminuição do limiar de convulsão e febre, e estimulação do sistema simpático com prejuízo gradual da consciência. Considerando o tempo de submersão, quanto maior a duração da hipoxemia, maior o nível de lesão neurológica. Desse modo, o prognóstico do paciente está relacionado com a dinâmica e os fatores envolvidos no afogamento.

PALAVRAS-CHAVE: Prognóstico. Afogamento. Hipóxia. Hipotermia. Tempo.

ABSTRACT

Introduction: Drowning, one of the leading causes of unintentional death worldwide, is a respiratory failure that begins with unexpected immersion or submersion of the airways in aqueous mean. As its pathophysiology is based mainly on hypoxemia, the prognosis of drowned patients is based on complications of cardiological, respiratory and neurological functions. The individual's survival depends on multiple interrelated factors, with three pillars that support the patient's prognosis. Which are: type of liquid aspirated, level of hypothermia and submersion time. **Development:** In this way, the present study sought to analyze how the dynamics of these factors drive the clinical outcome and change the prognosis of patients in the course of drowning. **Final considerations:** The type of liquid was related to a greater or lesser frequency of infections. In addition, high and low temperatures cause different symptoms, respectively: decrease in seizure and fever threshold, and stimulation of the sympathetic system with gradual impairment of consciousness. Considering the time of submersion, the longer the duration of hypoxemia, the greater the level of neurological damage. Therefore, the patient's prognosis is related to the dynamics and factors involved in drowning.

KEYWORDS: Prognosis. Drowning. Hypoxia. Hypothermia. Time.

INTRODUÇÃO

O afogamento é um grande problema de saúde pública e uma das principais causas de morte não intencional em todo o mundo, conferindo mais de 500.000 vítimas e 370.000 óbitos por ano^{1,2,3}. Os



acidentes por afogamento acometem principalmente meninos na faixa etária de 5 a 14 anos². E estima-se que uma em cada três crianças afogadas venha a óbito; sendo que tais eventos ocorrem mais em piscinas residenciais ou banheiras^{4,5,6,7}. O Brasil, por possuir maiores áreas banháveis durante o ano todo, confere números superiores de óbitos quando comparado ao restante do mundo⁶.

Segundo a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS) proposta em 2005, o afogamento é uma insuficiência respiratória que se inicia com imersão ou submersão inesperadas das vias aéreas em meio líquido^{3,5,8}. Na imersão, quando a via aérea superior fica acima da superfície do líquido, diversas respostas do sistema cardiorrespiratório são desencadeadas, associadas a mudanças nas temperaturas corporais, a depender da temperatura do líquido imerso. Já a submersão, ou seja, quando a via aérea superior se encontra abaixo da superfície do líquido, além das respostas cardiorrespiratórias, há respostas do sistema nervoso autônomo e as desencadeadas por hipóxia⁹.

Quando o indivíduo não consegue manter as vias aéreas superiores fora d'água, a água entra pela cavidade oral e é seguida de rápido fechamento da glote (laringoespasmo) para retenção da respiração, com conseqüente apneia, que pode durar alguns minutos^{3,5,8}. Com o passar do tempo, os músculos respiratórios estimulam uma inspiração reflexa e movimentos de deglutição devido à hipóxia e à hipercapnia, o que induz o indivíduo a aspirar o ambiente líquido^{5,8,9}.

O contato do líquido com os alvéolos leva ao colapso alveolar, devido a alterações no surfactante e ao aumento da permeabilidade capilar, e resulta na formação de atelectasias seguida de insuficiência respiratória, que se manifesta em poucos minutos com parada cardíaca, hipoperfusão e posterior isquemia tecidual e hipotermia^{2,5,8}. Em 10 a 15% dos casos, o laringoespasmo pode ser mantido de forma prolongada, impedindo a aspiração ativa⁸.

Como a fisiopatologia do afogamento é fundamentada principalmente em hipoxemia, o prognóstico do paciente baseia-se nas complicações das funções cardíaca, respiratória e neurológica. Na atual avaliação prognóstica, utiliza-se a Classificação de Szpilman (1997), que considera somente a gravidade do acometimento pulmonar¹.

Entretanto, a sobrevivência do indivíduo após afogamento depende de múltiplos fatores inter-relacionados, como a temperatura da água, reflexo de imersão, idade da vítima, contaminação da água, precocidade e eficácia do tratamento inicial. Mais especificamente, há três pilares que sustentam o prognóstico do paciente, são eles: tipo de líquido aspirados, grau de hipotermia e tempo de submersão^{1,7,8,10}.

A maior parte dos líquidos aspirados incluem água do mar, água doce, água de piscinas públicas, água de banheira e esgoto^{3,10,11}. Quanto à temperatura corporal, embora haja evidências de neuroproteção em temperaturas baixas controladas, tanto a hipotermia quanto a hipertermia prolongada causam danos fisiológicos, especialmente na função neurológica¹². Por fim, o tempo de submersão danifica proporcionalmente funções neurológicas e respiratórias com maior propensão a desfechos graves e maior chance de mortalidade¹¹.



Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo analisar de que forma a dinâmica dos fatores (tipos de líquido aspirados, grau de hipotermia e tempo de submersão) conduzem o desfecho clínico e modificam o prognóstico dos pacientes no intercurso do afogamento.

DESENVOLVIMENTO

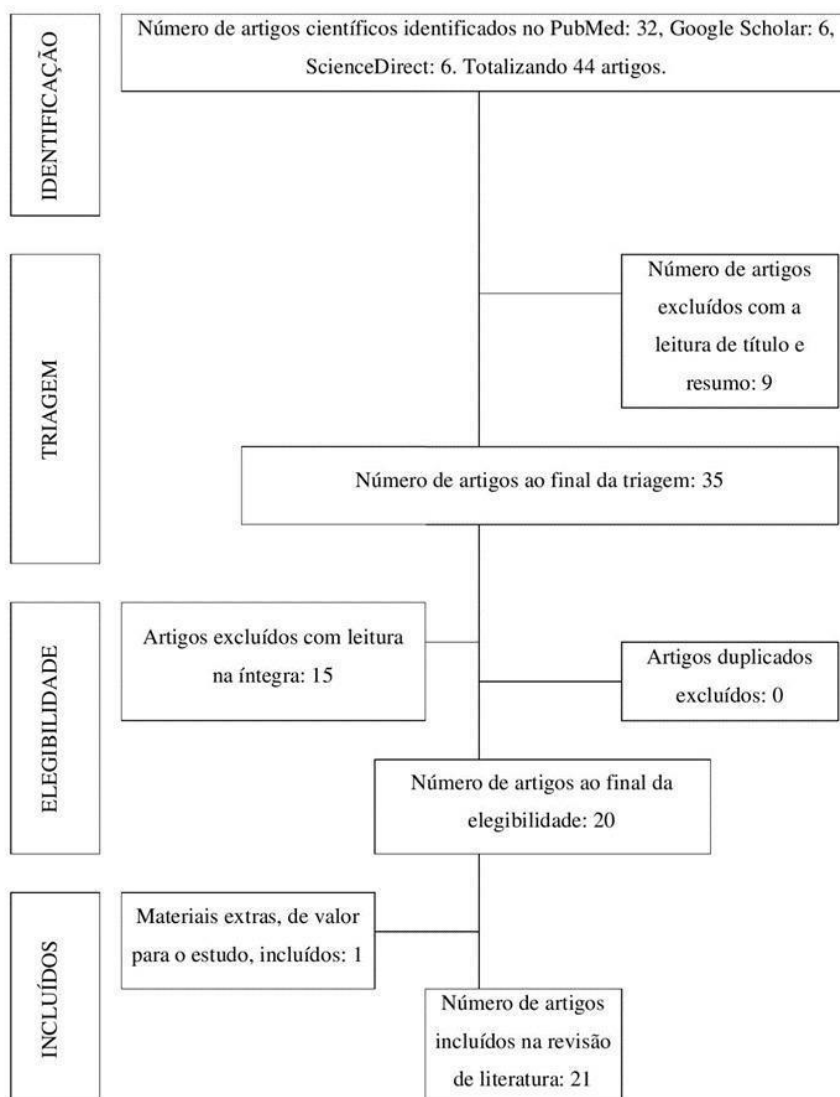
Trata-se de uma revisão de literatura feita a partir da busca de artigos científicos nas bases de dados National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), ScienceDirect e Google Acadêmico. Os artigos selecionados foram publicados entre os anos de 1997 e 2022, com prevalência nos anos de 2017 a 2022, nos idiomas inglês e espanhol. Os estudos selecionados foram submetidos a uma análise crítica e compõem a presente revisão de literatura. Para a estratégia de busca, os descritores utilizados foram “Drowning”, “Hypoxia”, “Hypothermia”, “Time” e “Prognosis” combinados pelo operador booleano “AND”, não necessariamente nessa ordem. Adotaram-se como critérios de inclusão publicações na íntegra, nos idiomas inglês, espanhol, dinamarquês, chinês e francês, que abordassem fatores relacionados com o prognóstico dos pacientes após afogamento. Foram excluídos do estudo os artigos cujo tema não contemplassem o objetivo desta revisão.

RESULTADOS

Na fase de identificação foram selecionados 44 artigos (32 no PubMed, 6 no ScienceDirect e 6 no Google Scholar). Foram excluídos os artigos duplicados (0 artigos). Na fase de triagem, foram descartados 9 artigos apenas com leitura de título e resumo. Após essa etapa, foram filtrados, com a leitura na íntegra, os artigos que não apresentaram os objetivos do presente estudo (15 artigos). Por fim, totalizando 20 artigos. A Figura 01 apresenta o fluxograma utilizado para identificação e seleção dos materiais incluídos nesta revisão de literatura.



Figura 01: Fluxograma de identificação e seleção das publicações de acordo com o PRISMA Statement



Fonte: Elaboração própria.

DISCUSSÃO

O desfecho clínico das vítimas de afogamentos é determinado por múltiplas variáveis. Entretanto, devido às consequências diretas nas três funções vitais (respiratória, cardiológica e neurológica), há fatores semelhantes que interferem no curso desse evento⁵.

O tipo de líquido aspirado é fundamental para entender as implicações futuras. Conforme a fisiopatologia, a água do mar induz uma lesão direta à membrana alvéolo-capilar devido à hipertonia, que atrai líquido da circulação pulmonar para o alvéolo; já a água doce, hipotônica, favorece o colapso alveolar por saída rápida do líquido dos alvéolos para a circulação^{5,9}. Em ambos os casos, a força hidrostática sobre a membrana dos alvéolos afeta sua integridade, levando a entrada de plasma, destruição do surfactante e ativação de fatores da inflamação, impedindo a troca gasosa normal¹³.



Dessa forma, as consequências da inalação de água salgada e doce são semelhantes e a distinção entre o afogamento nesses meios não deve ser mais considerada significativa¹⁴. Apesar disso, ainda há estudos que sustentam que a aspiração de água salgada é responsável por maiores danos quando comparada a água doce⁹.

As piscinas são um ambiente dinâmico e a contaminação da água muda conforme o clima, as atividades ali realizadas e os contaminantes trazidos do ambiente e das pessoas. Dada essa gama de contaminação, a água da piscina é um ambiente desafiador¹⁵. Entretanto, as complicações resultantes da aspiração dependem da lesão pulmonar gerada e dos microrganismos aspirados^{7,8,13}.

A literatura sugere que infecções são menos frequentes após o afogamento em água salgada quando comparadas a águas pantanosas ou contaminadas, como esgoto, ou água doce^{3,10,12}. Tais estatísticas podem ser subestimadas pois, além das pneumonias não se desenvolverem imediatamente após o afogamento, muitos pacientes recebem rotineiramente antibióticos sem amostragem bacteriana, havendo falta de dados que separem pneumonite não infecciosa de pneumonia bacteriana³.

De acordo com Szpilman¹⁶, apenas 12% dos indivíduos resgatados após afogamentos apresentaram pneumonia e necessitaram de tratamento com antibióticos. Dessa forma, não há consenso na literatura sobre a antibioticoterapia profilática na sobrevivência de afogados, tendo indicações evidentes apenas em casos de inalação de água extremamente contaminada, como esgoto e lama^{5,10,17}, uma vez que antibióticos administrados profilaticamente tendem a selecionar organismos mais agressivos¹⁶.

A temperatura corporal também apresenta papel nas complicações e deve ser monitorada dentro de 96 horas após a admissão. Temperaturas elevadas (hipertermia) aumentam as necessidades metabólicas cerebrais e diminuem o limiar convulsivo¹⁴, afetando o desfecho do paciente. Além disso, o aumento da temperatura pode indicar febre tanto de causas não infecciosas quanto de causas infecciosas, como pneumonia¹².

Por outro lado, a hipotermia, uma consequência quase inevitável da submersão prolongada, principalmente se o evento ocorrer em água fria, também pode trazer consequências¹⁸. O contato do corpo com a água fria, também chamado de “choque frio”, estimula o sistema simpático, o que induz a taquicardia, vasoconstrição periférica, aumento da pressão arterial e hiperventilação⁹. Em laboratório, um estudo demonstrou que a frequência respiratória atinge um pico nos primeiros 20 segundos após a imersão do corpo nu em temperaturas entre 15 a 10°C¹⁹.

Temperaturas entre 32° C a 34° C na admissão, embora descritas como tendo efeito de neuroproteção após parada cardíaca nas primeiras 24 horas, muitas vezes refletem que o paciente ficou submerso em água por muito tempo, o que piora a função neurológica e o prognóstico¹². A permanência do corpo em baixas temperaturas leva a um prejuízo gradual da consciência, que é perdida quando a temperatura corporal atinge cerca de 30°C, devido à redução da atividade metabólica do cérebro por falta de oxigênio^{16,18}. O estudo de Golden, Tipton e Scott¹⁸ revelou que o fluxo sanguíneo



cerebral diminui aproximadamente 6 a 7% para cada 1°C de temperatura central reduzida, sendo a atividade cerebral abolida em temperaturas cerebrais inferiores a 22°C, entretanto, esses dados referem-se a pacientes anestesiados, nos quais os calafrios foram controlados, impedindo o aumento da produção de calor.

Em contrapartida, o resfriamento da região oronasal desencadeia o reflexo de mergulho, um mecanismo fisiológico de defesa que tem por finalidade preservar a vida em situações de extrema hipóxia, como ocorre na submersão. Essa resposta fisiológica estimula o sistema parassimpático, levando a bradicardia^{9,19,20}. A partir disso, Shattock e Tipton²¹ desenvolveram a hipótese do “conflito autônomo”, relacionando que o maior número de mortes após submersão em água fria era devido a arritmias geradas por ativação simultânea do sistema simpático e parassimpático.

Outro estudo, feito com crianças pequenas, também discorreu que a hipotermia pode estimular a desaceleração do coração e deprimir o metabolismo dos tecidos, diminuindo a necessidade de oxigênio para os tecidos, o que pode postergar o aparecimento de danos relacionados à hipóxia¹⁴. Isso ocorre porque a bradicardia associada a redistribuição sanguínea conserva os estoques de oxigênio do corpo, protegendo os tecidos de eventual hipóxia, especialmente o cérebro¹⁸.

No afogamento, grandes quantidades de água são aspiradas a depender do tempo de submersão². Na verdade, a água ingerida é maior do que a inalada, portanto, o risco maior é de que a água contida no estômago inunde a árvore brônquica por aspiração⁵, dessa forma, a rápida retirada do paciente da água induz um melhor prognóstico. Além disso, o tempo de hipoxemia, resultado da submersão, é diretamente proporcional ao nível de lesão neurológica¹³. A duração de submersão inferior a 10 minutos, preferencialmente abaixo de 5 minutos, resulta em maior sobrevida e melhores desfechos neurológicos quando comparada a submersão superior a esse tempo^{7,12}.

A complicação neurológica, que se dá por lesão anóxica, é vista em exames de imagem como edema cerebral, a curto prazo; a longo prazo, há atrofia difusa, especialmente sobre a massa cinzenta⁴. As áreas de maior suscetibilidade são: terminações vasculares, hipocampo, córtex insular e gânglios, com maior lesão neocortical extensa, portanto, estados crônicos remetem a paralisia cerebral espástica, com pior prognóstico na presença de patologia focal na base dos gânglios e danos cerebelares⁴.

Entretanto, mesmo com os melhores cuidados médicos, os pacientes apresentam maiores riscos e piores desfechos devido à natureza da lesão e fatores associados e às altas taxas de complicações a longo prazo por parada cardíaca e lesão cerebral¹¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O afogamento é um problema de saúde pública responsável por uma elevada taxa de mortalidade em todo o mundo. Após esse evento, o desfecho clínico das vítimas é determinado por três variáveis principais: tipos de líquido aspirados, grau de hipotermia e tempo de submersão.



Em relação ao tipo de líquido, as consequências da inalação de água salgada e doce parecem ser semelhantes, porém, as infecções foram consideradas menos frequentes após o afogamento em água salgada quando comparadas à água pantanosa ou contaminada ou à água doce.

Considerando a temperatura da água, foi observado que a hipertermia aumenta as necessidades metabólicas cerebrais, diminui o limiar convulsivo e pode indicar febre. Já a hipotermia estimula o sistema simpático, induzindo a taquicardia, vasoconstrição periférica, aumento da pressão arterial, hiperventilação e prejuízo gradual da consciência.

Avaliando o tempo de submersão, percebeu-se que a duração da hipoxemia é diretamente proporcional ao nível de lesão neurológica. Por isso, notou-se que a rápida retirada do paciente da água está relacionada com maior sobrevivência e melhores desfechos neurológicos quando comparada a submersão superior ao tempo de 10 minutos.

Portanto, a dinâmica dos fatores envolvidos com o afogamento influencia no desfecho clínico e modificam o prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS

1. MARKARIAN, Thibaut et al. Drowning Classification. *Chest*, v. 158, n. 2, p. 596-602, ago. 2020.
2. HATTESEN, Andreas Lund et al. Hyperfibrinolytisk dissemineret intravaskulær koagulation ved drukneulykker. *Videnskab*, v. 179, 2017.
3. CERLAND, Laura et al. Incidence and Consequences of Near-Drowning–Related Pneumonia—A Descriptive Series from Martinique, French West Indies. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, v. 14, n. 11, p. 1402, 2017.
4. ISHAQUE, Mariam et al. Functional integrity in children with anoxic brain injury from drowning. *Human Brain Mapping*, v. 38, n. 10, p. 4813-4831, 31 jul. 2017.
5. FORLER, J. et al. Complications respiratoires des noyades accidentelles chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie*, v. 17, n. 1, p. 14-18, 2010.
6. David Szpilman & diretoria Sobrasa 2018-22. Afogamento – Boletim epidemiológico no Brasil 2021. Sociedade Brasileira de Salvamento Aquático SOBRASA - Publicado on-line em <http://www.sobrasa.org>, julho 2021.
7. SUOMINEN, Pertti K; VÄHÄTALO, Raisa. Neurologic long term outcome after drowning in children. *Scandinavian Journal Of Trauma, Resuscitation And Emergency Medicine*, v. 20, n. 1, p. 55, 2012.
8. PEZZI, Mario et al. The Use of Exogenous Lung Surfactant (Poractant Alfa) in Acute Respiratory Failure by Drowning. *Case Reports in Critical Care*, v. 2020, 2020.
9. ABELAIRAS-GÓMEZ, Cristian et al. El ahogamiento: epidemiología, prevención, fisiopatología, reanimación de la víctima ahogada y tratamiento hospitalario. *Emergencias*, v. 31, p. 270-280, 2019.
10. YANG, Nan; DAI, Ji-Hong. Clinical characteristics and pathogen analysis of children with aspiration pneumonia after drowning. *Chin J Contemp Pediatr*, v. 24, p. 417-422, 4 abr. 2022.



11. LOUX, Tara et al. Factors associated with pediatric drowning admissions and outcomes at a trauma center, 2010–2017. **The American Journal Of Emergency Medicine**, v. 39, p. 86-91, 2021.
12. ZHOU, Peisen et al. Neurological outcomes in adult drowning patients in China. **Ann Saudi Med**, v. 42, n. 2, p. 127-138, 2022.
13. MICHELET, Pierre et al. Drowning in fresh or salt water: respective influence on respiratory function in a matched cohort study. **European Journal Of Emergency Medicine**, v. 26, n. 5, p. 340-344, 2019.
14. WAGNER, Christopher. Pediatric Submersion Injuries. **Air Medical Journal**, v. 28, n. 3, p. 116-119, 2009.
15. ZWIENER, Christian et al. Drowning in Disinfection Byproducts? Assessing Swimming Pool Water. **Environmental Science & Technology**, v. 41, n. 2, p. 363-372, 2006.
17. SZPILMAN, David et al. Drowning. **New England Journal Of Medicine**, v. 366, n. 22, p. 2102-2110, 31, 2012.
18. THOM, Ogilvie et al. Treatment of the lung injury of drowning: a systematic review. **Critical Care**, v. 25, n. 1, p. 1-11, 2021.
18. GOLDEN, F s; TIPTON, M J; SCOTT, R C. Immersion, near-drowning and drowning. **British Journal Of Anaesthesia**, v. 79, n. 2, p. 214-225, 1997.
19. TIPTON, M. J. et al. Cold water immersion: kill or cure?. **Experimental Physiology**, v. 102, n. 11, p. 1335-1355, 2017.
20. FARSTAD, David J.; DUNN, Julie A.. Cold Water Immersion Syndrome and Whitewater Recreation Fatalities. **Wilderness & Environmental Medicine**, v. 30, n. 3, p. 321-327, set. 2019.
21. SHATTOCK, Michael J.; TIPTON, Michael J.. 'Autonomic conflict': a different way to die during cold water immersion?. **The Journal Of Physiology**, v. 590, n. 14, p. 3219-3230, 2012



**INTERAÇÃO DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS ATRIAIS COMO BIOMARCADORES EM
PACIENTES ADULTOS COM SUSPEITA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

**INTERACTION OF ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDES AS BIOMARKERS IN ADULT PATIENTS
WITH SUSPECTED HEART FAILURE**

1Thiago Torres tertto da silva; 2José Vinicius dos santos; 3Pedro Henrique Rocha Farias; 4João Augusto costa da silva; 5Jaim Simões de oliveira

- 1 Acadêmico do Curso de Medicina no Centro Universitário Tiradentes, Maceió, AL.
- 2 Acadêmico do Curso de Medicina no Centro Universitário Tiradentes, Maceió, AL.
- 3 Acadêmico do Curso de Medicina no Centro Universitário Tiradentes, Maceió, AL.
- 4 Acadêmico do Curso de Medicina no Centro Universitário Tiradentes, Maceió, AL.
- 5 Professor Orientador no Centro Universitário Tiradentes, Maceió, AL.

RESUMO

Introdução: A doença cardiovascular é responsável pelo maior número de óbitos no mundo (45%) ao delimitarmos o contexto de síndromes coronarianas e de insuficiência cardíaca (IC). Assim, os peptídeos natriuréticos (PN) NT-proBNP e MR-proBNP são medidos em aplicações clínicas para o diagnóstico, estratificação de risco e manejo de pacientes com IC. Em adultos, como os PN PNA e BNP, comparados entre si, são utilizados como biomarcadores no diagnóstico de IC, em que pese o contexto de desequilíbrio pressórico no curto e médio prazo?. **Desenvolvimento:** As buscas foram realizadas nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Pubmed, utilizando-se combinações dos seguintes descritores: “Atrial Natriuretic Factor” , “Natriuretic Peptide, Brain”, “Biomarkers”e “Heart Failure”. Limitando-se a pesquisa aos últimos cinco anos, foram incluídos trabalhos que avaliaram os PN como biomarcadores de IC, associando, também, seus tipos específicos como o NT-proBNP, PNA e BNP. Constatou-se que a maioria dos trabalhos elencados demonstrou que os PN MR-proANP e NE-proBNP são úteis para o diagnóstico de IC. A especificidade e a sensibilidade do MR-proANP foram destaques nas análises finais para o diagnóstico de IC em comparação aos outros biomarcadores. **Considerações finais:** Os biomarcadores são parâmetros utilizáveis para o diagnóstico de IC.

PALAVRAS-CHAVE: Peptídeos Natriuréticos. NT-proBNP. MR-proANP. Insuficiência Cardíaca. Biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular disease is responsible for the largest number of deaths in the world (45%) when delimiting the context of coronary syndromes and heart failure (HF). Thus, the natriuretic peptides (NP) NT-proBNP and MR-proBNP are measured in clinical applications for the diagnosis, risk stratification and management of patients with HF. In adults, how are the PN PNA and BNP, compared to each other, used as biomarkers in the diagnosis of HF, despite the context of blood pressure imbalance in the short and medium term?. **Development:** Searches were performed in the Virtual Health Library (VHL) and Pubmed databases, using combinations of the following descriptors: “Atrial Natriuretic Factor”, “Natriuretic Peptide, Brain”, “Biomarkers” and “Heart Failure”. Limiting the research to the last five years, studies were included that evaluated NP as HF biomarkers, also associating their specific types such as NT-proBNP, PNA and BNP. It was found that most of the works listed showed that the PN MR-proANP and NE-proBNP are useful for the diagnosis of HF. The specificity and sensitivity of MR-proANP were highlighted in the final analyzes for the diagnosis of HF compared to the other biomarkers. **Final considerations:** Biomarkers are useful parameters for the diagnosis of HF.

KEYWORDS: Natriuretic Peptides. NT-proBNP. MR-proANP. Cardiac Insufficiency. Biomarkers.



INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte no mundo e é responsável por 45% de todas as mortes, dentre as quais destaca-se a síndrome coronariana aguda (SCA) e a insuficiência cardíaca (IC). Nesse sentido, a insuficiência cardíaca é o estágio terminal de uma ampla gama de doenças cardiovasculares, como a SCA: resultam na descompensação da capacidade de contração ou relaxamento do coração, liberando peptídeos natriuréticos (PNs) na corrente sanguínea. Essas substâncias, posteriormente, podem ser utilizadas como biomarcadores diagnósticos uma vez que desempenham um papel importante na doença cardiovascular e são elevados, em grande parte, em resposta ao aumento do alongamento da parede cardíaca devido ao volume ou estresse de carga na IC¹.

Os PNs são ativados na insuficiência cardíaca e desempenham um importante papel de protetor do miocárdio. Sendo assim, o exemplo mais notável de fatores neuro-humorais cardioprotetores consiste em três variações: as duas primeiras, o peptídeo natriurético atrial (PNA) e o peptídeo natriurético cerebral (BNP), são secretadas pelo coração e possuem ações antagônicas à angiotensina II. Ressalta-se que tais compostos exibem efeitos antagônicos por meio de ações diuréticas/natriuréticas, além de ações vasodilatadoras combinadas com a inibição da aldosterona. Contudo, o Natriurético tipo C (CNP) está envolvido na regulação do tônus vascular e da pressão arterial².

O PNA e o BNP são produzidos nos átrios e ventrículos do coração e secretados por distensões dessas câmaras cardíacas e pela elevação da pressão arterial. Há que se destacar que seus efeitos agudos são o aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) e da excreção renal de Na⁺ e água, através da inibição da bomba de Na⁺-K⁺-ATPase e dos canais de sódio epiteliais, bem como supressão da secreção de renina e de aldosterona e consequente inibição da formação de angiotensina 2. Tais segmentos geram um efeito negativo no sistema renina-angiotensina-aldosterona, evidenciando uma clara associação desses hormônios peptídicos na interação estrutural de coração-rim³.

Vale frisar que o BNP é um componente do sistema peptídeo natriurético e é secretado pelos cardiomiócitos em resposta à distensão cardíaca e à isquemia, possuindo, então, um importante papel na proteção cardiorrenal. Os efeitos protetivos do BNP em relação aos rins incluem a inibição da reabsorção de sódio no túbulo proximal e néfron distal e a promoção de uma melhora na TFG e do fluxo do plasma renal: contexto associado à vasodilatação por inibir múltiplos vasoconstritores do plasma⁴.

Deve-se destacar também que os níveis de BNP no sangue e o peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B (NT-proBNP) são amplamente medidos em aplicações clínicas para o diagnóstico, estratificação de risco e manejo de pacientes com IC já que são os mais próximos do ideal ao elencarmos padrões de biomarcadores para implicações clínicas na IC. Os peptídeos natriuréticos permitem o diagnóstico de insuficiência cardíaca crônica em pacientes pouco sintomáticos, com um



limite de 35 pg/mL para BNP e 125 pg/mL para NT-proBNP. Nos diabéticos e/ou hipertensos, os peptídeos natriuréticos podem ser utilizados para diagnosticar a disfunção assintomática do ventrículo esquerdo, que tem um limite de 125pg/mL NT-proBNP⁵.

Dessa forma, a partir de uma revisão sistemática integrativa, o presente artigo buscou responder a seguinte pergunta-guia: Em pacientes adultos, como os peptídeos natriuréticos, PNA e BNP, comparados uns aos outros, são utilizados como biomarcadores no diagnóstico de insuficiência cardíaca descompensada (ICD), em que pese o contexto de desequilíbrio pressórico no curto e médio prazo?

METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão sistemática quantitativa de profundidade descritiva, que objetivou responder a seguinte pergunta norteadora: em pacientes portadores de insuficiência cardíaca descompensada (ICD), como é que os peptídeos natriuréticos, PNA e BNP, comparados uns aos outros, delineiam melhores resultados para marcação de insuficiência cardíaca, em que pese o contexto de desequilíbrio pressórico no curto e médio prazo?

Para tanto, foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), entre os anos de 2018 e 2022. Os critérios de inclusão foram artigos que avaliaram os peptídeos natriuréticos como biomarcadores de insuficiência cardíaca para os tipos específicos de peptídeos, como NT- proBNP, PNA e BPN. Excluíram-se os artigos de revisão, os repetidos, os que tratavam de insuficiência renal, fibrilação atrial, cardiomiopatia, ou que tratasse exclusivamente de doença pulmonar obstrutiva.

Com isso, para a primeira estratégia de busca, foram utilizados os descritores (((Atrial Natriuretic Factor) AND (Natriuretic Peptide, Brain)) AND (Biomarkers)) AND (Heart Failure), que resultaram em 95 e 233 na PUBMED e na BVS, respectivamente. A segunda estratégia de busca utilizou os descritores (((Atrial Natriuretic Factor) AND (Natriuretic Peptide, Brain)) AND (Biomarkers)) AND (time), que resultaram em 43 e 166 em ambas as bases de dados.

No total, foram encontrados 328 artigos. Após a exclusão dos artigos repetidos, 310 foram escolhidos. Foram excluídos 16 artigos por serem de revisão, restando 294. Posteriormente, depois da leitura dos títulos, 72 artigos foram selecionados; os excluídos abordaram outros biomarcadores que não eram os peptídeos natriuréticos 69. Outro motivo de exclusão foram os artigos que tratavam de outras patologias como DPOC, fibrilação atrial, 73. Os resumos deles foram revisados, sendo excluídos 54 artigos, pois divergiam do cerne principal elencado na pergunta de pesquisa.

Dos 18 artigos selecionados para a leitura do texto completo, foram incluídos ao final 3 artigos, uma vez que estipulavam uma associação direta entre os peptídeos natriuréticos e insuficiência cardíaca, de forma que atendiam à pergunta principal da pesquisa. Os resultados das estratégias de busca e das etapas de seleção são apresentados no quadro 1.



Quadro 01. Resultados das estratégias de busca e seleção das evidências científicas

| Estratégias de Busca (Descritores Combinados com operador Booleano) | Plataforma de Busca | Resultado da Busca (Nº de artigos) | Artigos selecionados | | |
|---|------------------------|--|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| | | | Após leitura dos Títulos | Após leitura do resumo | Após leitura do texto completo |
| ((((Atrial Natriuretic Factor) AND (Natriuretic Peptide, Brain)) AND (Biomarkers)) AND (Heart Failure) | PubMed | 95 | 14 | 7 | 2 |
| (Atrial Natriuretic Factor) AND (Natriuretic Peptide, Brain) AND (Biomarkers) AND (Heart Failure) | BVS | 233 | 58 | 11 | 1 |
| TOTAL | - | 328 | 72 | 18 | 3 |

OBS: Um filtro de 5 anos foi aplicado a todas as estratégias de busca.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Em consideração à análise integral dos artigos, a maioria dos resultados encontrados nessa revisão mostrou que os peptídeos MR-proANP e NT-proBNP são úteis para o diagnóstico de insuficiência cardíaca. Os artigos selecionados para escrita da presente revisão, suas metodologias, objetivos e uma breve síntese de seus resultados e conclusões foram organizadas no quadro 2.

Os artigos selecionados foram baseados nos determinados estudos: dois estudos comparativos (CUI et al., 2018) e (PERVEZ et al., 2018) e um estudo prospectivo (GABORIT et al., 2020). Diante disso, a maioria dos artigos relacionam os peptídeos MR-proANP e NT-proBNP como biomarcadores úteis voltados ao contexto diagnóstico da insuficiência cardíaca: Cui e outros autores (2018), Pervez e outros autores (2018) e Gaborit e outros autores (2020). Cui e outros autores (2018) delimitou uma especificidade e uma sensibilidade acentuada para os biomarcadores em discussão, sendo os níveis plasmáticos de MR-proANP mais específico e sensível nesse contexto associativo. Além disso, dois trabalhos compararam o valor diagnóstico entre MR-proANP e NT-proBNP para saber qual é o mais útil para o diagnóstico de insuficiência cardíaca: Pervez e outros autores (2018) e Cui e outros autores (2018).



Diante da análise dos resultados do estudo, Cui e outros autores (2018) evidenciaram que os pacientes apresentaram níveis plasmáticos mais elevados de MR-proANP e NT-proBNP em comparação com aqueles sem IC. No entanto, a sequência medioregional do peptídeo natriurético tipo A (MR-proANP), intermediário dos peptídeos natriuréticos e mais estável no plasma sanguíneo, foi utilizada com mais sucesso na clínica como biomarcador do prognóstico e diagnóstico da IC aguda, uma vez que a significância assintótica do NT-proBNP foi de 0,698, sendo superior a 0,05 e, portanto, pode não ser um indicador significativo de diagnóstico de IC. Já a significância assintótica de MR-proANP foi $<0,001$, sendo, portanto, um biomarcador diagnóstico específico para IC. Além disso, a análise da curva diagnóstica mostrou que o nível plasmático de MR-proANP para pacientes com IC-FEP pode ser superior aos níveis de NT-proBNP com melhor sensibilidade e especificidade (área sob a curva: 0,844)⁶.

Pervez e outros autores (2018) constataram que as concentrações circulantes elevadas de peptídeos natriuréticos são características da IC como sobrecarga de pressão e volume juntamente com a síntese e liberação neuro-hormonal de cardiomiócitos. Sendo assim, as concentrações de MR-proANP e NT-proBNP diagnosticou IC aguda com acurácia semelhante entre os pacientes admitidos no pronto-socorro com dispneia e ambos os biomarcadores forneceram informações prognósticas independentemente do padrão marcadores de risco em pacientes com IC aguda, enquanto apenas as medidas de MR-proANP adicionaram informações prognósticas para outros índices de risco entre pacientes hospitalizados com DPOC⁷.

GABORIT e outros autores (2020) relatam que os peptídeos natriuréticos podem ser considerados um teste diagnóstico inicial de (IC), e recomendam o uso de três peptídeos natriuréticos [Peptídeo natriurético tipo B (BNP), amino-terminal pró-tipo B peptídeo natriurético (NT-proBNP) e pró-atrial da região média peptídeo natriurético (MR-proANP)], como marcadores de exclusão no quadro agudo. Demonstram também que concentrações mais altas de NT-proBNP no plasma estão associadas com risco aumentado de IC e pior prognóstico em pacientes com IC. No entanto, ressalvas e limitações devem ser consideradas quando o NT-proBNP é usado na prática clínica. Em pacientes com estágios iniciais de IC, relata-se que o MR-proANP está intimamente associado às pressões de enchimento do ventrículo esquerdo do que o NT-proBNP durante o repouso, e exercício⁸.

Gaboritz e outros autores concluem que, de fato, tanto, o NT-proBNP e o MR-proANP adicionam informações ao diagnóstico do paciente que já havia informado sintomas de IC, no meio de uma população de ambos peptídeos natriuréticos, o NT-proBNP quanto o MR-proANP demonstram performance similar para todos os tipos de IC ou disfunção sistólica assintomática do ventrículo esquerdo. Em teoria, o MR-proANP pode ser um biomarcador melhor que o NT-proBNP para o diagnóstico de estágios iniciais da IC, incluindo pacientes com IC-FEP e HFmrEF. No entanto, estudos anteriores relataram um valor diagnóstico comparável de MR-proANP para o diagnóstico de IC em pacientes que apresentam dispneia. Também concluem que a concentração de plasma no MR-proANP



não parecem demonstrar vantagens no diagnóstico em pacientes idosos não residentes, quando comparados com o NT-proBNP⁸.

Para pacientes ambulatoriais com fatores de risco para IC em estado não agudo configuração, ambas as concentrações plasmáticas de MR-proANP e NT-proBNP são biomarcadores úteis para o diagnóstico de IC, garantem GABORIT e outros autores (2020). Bem como, ambas as concentrações plasmáticas de MR-proANP e NT-proBNP estão associadas à IC e disfunção sistólica ventricular à esquerda assintomática. Além disso, o diagnóstico utilidade foi comparável para todos os pacientes diagnosticados com IC, e para subtipos de IC, no entanto, as concentrações plasmáticas de NT-proBNP foram ligeiramente melhores em comparação com o plasma concentrações de MR-proANP. Evidenciaram que as concentrações plasmáticas de MRproANP não trazem vantagens diagnósticas para o diagnóstico de IC em pacientes ambulatoriais com fatores de risco para IC em um configuração não aguda, em comparação com as concentrações plasmáticas de NT-proBNP⁸.

Cui e outros autores (2018) e Pervez e outros autores (2018) compararam em seus estudos o valor diagnóstico entre os peptídeos MR-proANP e NT-proBNP para pacientes com insuficiência cardíaca. Para Cui os níveis plasmáticos de MR-proANP e NT-proBNP nos grupos de pacientes com insuficiência cardíaca foram maiores do que os do grupo que não possuem IC, sendo o MR-proANP mais elevado e tendo a maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico de pacientes com IC^{6,7}. Já para Pervez não houve diferenças nas medições entre esses peptídeos, sendo ambos úteis para o diagnóstico e prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca⁷.

Cui e outros autores apontam que os peptídeos natriuréticos são os biomarcadores padrão para IC e que eles vêm sendo extensivamente investigados em vários padrões clínicos. O natriurético do tipo B (BNP) tem sua principal origem no ventrículo esquerdo, tanto em pessoas adultas, quanto em pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo; sendo possível que este seja sintetizado em resposta a um estiramento ventricular em caso de aumento de pressão ou sobrecarga. Os autores ressaltam também que este biomarcador pode ser muito bem relacionado com o diagnóstico de disfunção do ventrículo esquerdo, enquanto que, para o diagnóstico de IC, o natriurético do tipo B (BNP) só tem alta especificidade e sensibilidade se o paciente também apresentar dispnéia aguda⁶. Cui e outros também apontam que o natriurético do tipo A (MR-proANP), que é um intermediário dos peptídeos natriurético e é mais estável, foi utilizado com sucesso na clínica como um biomarcador de prognóstico e diagnóstico de IC aguda. No entanto, apontam também que ainda não se sabe sobre o potencial uso clínico do MR-proANP em identificar a resposta para sobrecarga de pressão arterial e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Como resultado, os autores concluíram que o estudo demonstra que o nível de plasma do MR-proANP foi significativamente elevado em pacientes com IC e tiveram mais sensibilidade e especificidade em diagnosticar pacientes com insuficiência cardíaca por fração de ejeção. Ademais, o nível de plasma do MR-proANP se mostrou superior ao NT-proBNP como um forte indicador de sobrecarga de volume atrial em disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em termos de valores de diagnóstico⁶.



Logo, essa revisão literária é relevante para demonstrar que os peptídeos natriuréticos, em especial o NT-proBNP e o MR-proANP podem estar associados a disfunções nas paredes atriais e ventriculares, sendo importantes biomarcadores para o diagnóstico em pacientes com insuficiência cardíaca. Assim, mais pesquisas sobre os peptídeos natriuréticos são necessárias para explorar uma forma eficaz e segura de diagnóstico para pacientes com IC.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos nossos estudos, foi possível inferir que os biomarcadores natriuréticos, de fato, podem ser usados como indicadores de insuficiência cardíaca. No entanto, novos estudos são necessários para aprofundar o entendimento sobre esses peptídeos na prática clínica. Ademais, é válido ressaltar que o peptídeo MR-proANP estabeleceu parâmetros de sensibilidade e de especificidade mais assertivos quando comparados com o NT-proBNP.

5. REFERÊNCIAS

1. WANG, Xi Ying et al. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. **Biomed research international**, v. 2020, p. 2018035, 2020.
2. KUWAHARA, Koichiro. The natriuretic peptide system in heart failure: diagnostic and therapeutic implications. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 227, p. 107863, 2021.
3. POURAFKARI, Leili; TAJLIL, Arezou; NADER, Nader. Biomarkers in diagnosing and treatment of acute heart failure. **Biomarkers in medicine**, v. 13, n. 14, p. 1235-1249, 2019.
4. OKAMOTO, Ryuji et al. BNP as a Major Player in the Heart-Kidney Connection. **International journal of molecular science**, v. 20, n. 14, p. 3581, 2019.
5. GALINIER, Michel et al. [Place of natriuretic peptides in the early diagnosis of heart failure in community medicine]. **Presse Medicale**, v. 47, n. 9, p. 804-810, 2018.
6. CUI, Kun et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide is a superior biomarker to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure patients with preserved ejection fraction. **Medicine (Baltimore)**, v. 97, n. 36, p. 12277, 2018.
7. PERVEZ, Mohammad Osman et al. Prognostic and diagnostic significance of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute heart failure: data from the ACE 2 Study. **Biomarkers**, v. 23, n. 7, p. 654-663, 2018.
8. GABORIT, Freja Stoltze et al. Diagnostic utility of MR-proANP and NT-proBNP in elderly outpatients with a high risk of heart failure: the Copenhagen heart failure risk study. **Biomarkers**, v.25, n.3, p.248-259, 2020.



IMPORTÂNCIA E BENEFÍCIOS DO GOLDEN HOUR PARA O PACIENTE NEONATAL

IMPORTANCE AND BENEFITS OF GOLDEN HOUR FOR THE NEONATAL PATIENT

Ana Luiza Monteiro Pimentel¹; Julia Abreu Figueiredo Barbosa Bernardo¹; Júlia Machado Barros¹; Letícia Cavalcante Santos¹; Letícia Mayer Nunes¹; Syrlene Medeiros Patriota²

¹Acadêmico do Curso de Medicina no Centro Universitário Tiradentes, Maceió, AL. ²Professor orientador no Centro Universitário Tiradentes, Maceió, AL.

RESUMO

Introdução: O "Golden Hour" é caracterizado pelos primeiros 60 minutos após o nascimento, composto por práticas intervencionistas, como reanimação neonatal, cuidados pós-reanimação, transporte de recém-nascido para unidade de terapia intensiva neonatal, suporte respiratório e cardiovascular e curso inicial em unidade de cuidados neonatal. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão de literatura no intuito de avaliar a relevância da "Hora de Ouro", seus componentes e as consequências positivas para a pediatria neonatal, bem como para a saúde dos recém-nascidos. **Desenvolvimento:** Estudos demonstram que a Golden hour está relacionada com a melhoria da qualidade de vida de neonatos, assim como a redução de sequelas a longo prazo associada a complicações do parto prematuro. Para melhorar a qualidade de vida, são realizadas práticas durante esses 60 minutos de ouro, como contato pele a pele do recém-nascido com a mãe, ligadura de cordão umbilical em tempo oportuno, ajuste da temperatura da sala de parto, suporte respiratório e incentivo ao aleitamento materno. **Considerações finais:** O Golden hour pode ser considerada uma estratégia para melhor evolução tanto de recém nascidos prematuros quanto a termos, e exige algumas práticas que levam a resultados positivos, entre elas: treinamento da equipe, momento apropriado para cada ação e comunicação.

PALAVRAS-CHAVE: Ouro. Neonatologia. Recém-nascido.

ABSTRACT

Introduction: The "Golden Hour" is characterized by the first 60 minutes after birth, consisting of interventional practices such as neonatal resuscitation, post-resuscitation care, transport of the newborn to the neonatal intensive care unit, respiratory and cardiovascular support and an initial course in the unit. of neonatal care. The objective of this study is to carry out a literature review in order to assess the relevance of the "Golden Hour", its components and the positive consequences for neonatal pediatrics, as well as for the health of newborns. **Development:** Studies show that Golden Hour is related to an improvement in the quality of life of neonates, as well as the reduction of long-term sequelae associated with complications of preterm birth. To improve the quality of life, practices are carried out during these 60 golden minutes, such as skin-to-skin contact of the newborn with the mother, timely umbilical cord ligation, adjustment of the delivery room temperature, respiratory support and encouragement. to breastfeeding. **Final considerations:** The golden hour can be considered a strategy for better evolution of both premature and term newborns, and requires some practices that lead to positive results, including: team training, appropriate time for each action and communication.

KEYWORDS: Gold. Neonatology. Newborn.

INTRODUÇÃO

A "hora de ouro" da vida neonatal é definida como a primeira hora da vida pós-natal em recém-nascidos prematuros e a termo. Esse conceito em neonatologia foi adotado a partir de traumas em adultos, onde a primeira hora inicial do manejo do trauma é considerada a hora de ouro. O conceito



"Golden hour" inclui a prática de todas as intervenções baseadas em evidências para recém-nascidos a termo e pré-termo, nos primeiros sessenta minutos de vida pós-natal para melhores resultados a longo prazo. Este termo denota o período de tempo em que os cuidados da equipe para prevenir danos irreversíveis são mais eficazes, e representa a relação inversa entre minutos decorridos e probabilidade de sobrevivência.¹

Dessa forma, o presente artigo de revisão de literatura integrativa tem por objetivo avaliar a relevância da "Hora de Ouro", seus componentes e as consequências positivas para a pediatria neonatal, bem como para a saúde dos recém-nascidos. Sendo assim, o presente artigo visa responder a seguinte pergunta de pesquisa: No manejo do paciente neonatal, qual a importância e benefícios do Golden Hour?

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura integrativa, que teve o seguinte tema geral: Importância e Benefícios do Golden Hour.

Para tanto, foram realizadas buscas na literatura, na base de dados PubMed, em que foram utilizados os descritores e operador booleano "Gold AND Newborn". Foram selecionados artigos em português e inglês, publicados a partir de 2007. Os critérios de inclusão foram os artigos que avaliaram a importância da Golden hour para o desenvolvimento do neonato, bem como a importância para a melhoria da qualidade de vida.

A seleção dos artigos foi realizada em três etapas consecutivas. Na primeira etapa foram lidos os títulos. Em seguida, os artigos selecionados tiveram os seus resumos lidos. Por fim, na última etapa, foram analisados os textos completos. Sendo assim, a revisão de literatura dispôs de um total de 8 artigos, como evidências científicas para sua escrita.

DESENVOLVIMENTO

O objetivo principal da hora de ouro é usar intervenções e tratamentos baseados em evidências para um melhor resultado neonatal, destacando-se a importância na assistência aos pré-termos. Os cuidados na primeira hora de vida neonatal incluem reanimação neonatal, cuidados pós-reanimação, transporte de recém-nascido para unidade de terapia intensiva neonatal, suporte respiratório e cardiovascular e curso inicial em unidade de cuidados neonatal.²

Um protocolo Golden Hour enfatiza o contato pele a pele, colocação do recém-nascido seco e despido diretamente sobre o tórax e abdômen de sua mãe logo após o nascimento, antes de cortar o cordão umbilical. Todas as avaliações neonatais iniciais devem ser realizadas com o recém-nascido permanecendo no contato pele a pele.³ Tarefas não urgentes de cuidado, como medidas antropométricas, profilaxia de conjuntivite neonatal e doença hemorrágica do recém-nascido, devem ser adiadas por pelo menos uma hora, proporcionando à mulher e ao recém-nascido 60 minutos ininterruptos de vínculo, durante os quais a amamentação pode ser iniciada.⁴



O contato pele a pele prolongado da Golden Hour também auxilia na estabilização fisiológica de mulheres e recém-nascidos. A prática reduz o risco de hipoglicemia neonatal ao aumentar os níveis de glicose, regula a temperatura, estabiliza a frequência respiratória e a pressão arterial do recém-nascido, diminui os níveis de hormônios do estresse do recém-nascido e promove o desenvolvimento do cérebro.⁴ O contato pele a pele também ajuda a estabilizar a condição da mulher no pós-parto imediato, pois promove a liberação de ocitocina, hormônio responsável pelo relaxamento materno, descida do leite materno e contrações uterinas.³

Os critérios de exclusão para realização do contato pele a pele durante a hora de ouro relacionados a mãe podem incluir: exaustão materna extrema, administração recente de opióides resultando em sonolência materna ou alteração do nível de consciência, lacerações perineais com necessidade de reparo extensivo, hemorragia pós-parto e outras emergências maternas.⁵ Em relação ao recém-nascido, esses critérios envolvem parto prematuro extremo, desconforto respiratório neonatal, cianose, risco de infecção elevado, anomalias congênitas que podem resultar em problemas cardiopulmonares, sinais de depressão perinatal, como diminuição do tônus muscular, bradicardia ou apnéia.⁶

Se uma mãe estiver temporariamente impossibilitada de realizar o contato pele a pele durante o Golden Hour por causa de uma condição médica, o protocolo deve incluir a opção de colocar o recém-nascido pele a pele no abdômen do pai ou do parceiro até que a mãe esteja em condições de realizá-lo.⁷

Após o nascimento, o clampeamento tardio do cordão é o mais indicado. O clampeamento fisiologicamente precoce do cordão foi definido como o clampeamento realizado quando ainda há circulação de sangue da placenta para o recém-nascido, e o clampeamento tardio do cordão após interrupção da circulação placentária. Por sua vez, o referido clampeamento tardio está fortemente associado à prevenção de anemia, redução de casos de hemorragias intraventriculares e aumento da concentração de hemoglobina, por exemplo, dentre vários outros benefícios para os neonatos.²

Sobre hipotermia neonatal, o maior risco está dentro dos primeiros minutos para horas após o nascimento, pois há grande diferença entre a temperatura in útero e ambiental. Depois do nascimento do recém-nascido, há uma rápida perda de calor, através dos mecanismos de condução, convecção, evaporação e radiação. O neonato desenvolve hipotermia devido à maior área de superfície por unidade de peso corporal, aumento da evaporação de fluido através da pele, área de superfície muito grande da cabeça em relação ao corpo, e presença de fina camada de gordura subcutânea tornando-os assim suscetíveis a desenvolver hipotermia. A hipotermia leva a aumento significativo do escore de Apgar menor que 7, sepse tardia, hipoglicemia e desconforto respiratório.² O primeiro passo para reduzir a hipotermia infantil é ajustar a temperatura da sala de parto. Recomenda-se que a temperatura ambiente seja ajustada para 26,7°C. O aquecedor radiante deve ser ligado antes do nascimento. Cobertores e toucas também devem ser pré-aquecidos.⁸



O objetivo do suporte respiratório é auxiliar o prematuro na transição da respiração fetal para a neonatal. A insuflação pulmonar adequada é o primeiro passo nesta transição. O recém-nascido deve estabelecer a capacidade residual funcional recrutando o volume pulmonar. A American Heart Association (AHA) recomenda que cada bebê tenha um plano de tratamento individualizado, pois pesquisas atuais mostram resultados semelhantes tanto no uso de pressão positiva nas vias aéreas (CPAP) quanto para bebês submetidos a ventilação mecânica. O apoio ao sistema respiratório constitui uma parte importante da gestão da hora de ouro.⁸

Essas intervenções devem ser realizadas de forma rápida, proficiente e sistemática para minimizar as sequelas a curto prazo da prematuridade, que contribuem para o risco de morbidade e mortalidade a longo prazo.¹ Quando um bebê nasce, a equipe dispõe de 60 segundos para secar, estimular e avaliar o bebê de acordo com as diretrizes da AHA 2010.⁸

No sistema cardiovascular, o objetivo de dar suporte é manter a frequência cardíaca maior que 100 bpm, tempo de preenchimento capilar e pressão arterial normal. O primeiro parâmetro que mostra a eficácia da manobra de reanimação é a melhora da frequência cardíaca. Para avaliar a resposta aos passos iniciais da reanimação, a auscultação ao longo do lado esquerdo do tórax é o método de exame físico mais preciso para determinar a frequência cardíaca de um recém-nascido. O estudo aborda intervenções que podem ser necessárias na sala de parto para suporte do sistema cardiovascular, incluindo a ventilação com pressão positiva através do uso de bolsa e máscara ou por intubação orotraqueal, compressão torácica e raramente medicamentos (soro fisiológico e adrenalina). O acesso venoso, sendo necessário, deve ser estabelecido o quanto antes, sendo a veia umbilical o mais fácil de ser estabelecido nesse momento, através da qual os medicamentos são administrados.²

Acerca da nutrição, o apoio nutricional de recém-nascidos se torna uma prioridade, visto que a medida em que o cordão umbilical é cortado, o fornecimento de nutrição é interrompido, assim, no caso de recém-nascido a termo, sem contra indicações de alimentação, o aleitamento materno deve ser iniciado até meia hora após o nascimento. Em recém-nascidos de extremo baixo peso, muito baixo peso ou a termo, nos quais a alimentação não pode ser iniciada imediatamente, as necessidades nutricionais devem ser devidamente atendidas.²

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos trabalhos analisados, conclui-se que o Golden Hour, uma vez feito de forma eficaz, é extremamente necessário quando se busca garantir resultados positivos, a curto e longo prazo, aos neonatos, bem como a diminuição de sua mortalidade. Esse protocolo é extremamente crítico, uma vez que permite que a transição intra útero para o meio externo seja realizada de forma branda e sem detrimento materno e fetal.

Dentre os impactos positivos aos neonatos, encontram-se a promoção da termorregulação, diminuição de estresse do recém-nascido, prevenção de anemia, auxílio na transição respiratória e manutenção da frequência cardíaca, dentre vários outros benefícios proporcionados por essa abordagem.



Para que haja o sucesso do Golden Hour, é necessário que haja comunicação e eficiência da equipe dentro da sala de parto, além de experiência, prática, e uma atuação coordenada, garantindo-se, dessa forma, efeitos importantes nos resultados imediatos e nos futuros distantes dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. CROOP, Sarah EW et al. The golden hour: a quality improvement initiative for extremely premature infants in the neonatal intensive care unit. **Journal of Perinatology**, v. 40, n. 3, p. 530-539, 2020.
2. SHARMA, Deepak. Golden hour of neonatal life: Need of the hour. **Maternal health, neonatology and perinatology**, v. 3, n. 1, p. 1-21, 2017.
3. CRENSHAW, J. T. Healthy Birth Practice #6: Keep Mother and Baby Together— It's Best for Mother, Baby, and Breastfeeding. **The Journal of Perinatal Education**, v. 23, n. 4, p. 211–217, 2014.
4. PHILLIPS, Raylene. A Hora Sagrada: Contato Ininterrupto Pele a Pele Imediatamente Após o Nascimento. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. **Elsevier** v.13, n.2, p. 67–72. 2013.
5. NECZYPOR, Jennifer L; Sharon L. Holley. **Providing Evidence-Based Care During the Golden Hour** v. 21, n.6, p. 464-472, 2017.
6. MOORE, E. R. et al. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2016, n. 11, 2016.
7. MERCER, Judith S et al. Evidence-based practices for the fetal to newborn transition.” **Journal of midwifery & women's health**. v. 52, n.3, p. 262-72, 2007.
8. DOYLE, Kimberly Jane; Bradshaw, Wanda T. Sessenta Minutos de Ouro. Rede Neonatal: **The Journal of Neonatal Nursing**, v. 31, n.5, p. 289-294, 201.



RECOMENDAÇÕES FARMACOLÓGICAS PARA TRATAMENTO DE FIBROMIALGIA NA
GESTAÇÃO: ARTIGO DE REVISÃO

PHARMACOLOGICAL RECOMMENDATIONS FOR TREATMENT OF FIBROMYALGIA IN
PREGNANCY: REVIEW ARTICLE

Laura Chaves Barbosa¹; Letícia Romeira Belchior¹; Brunna Hatsune Kihara¹; Ana Lara Lobo Gonçalves¹; Karita Fernanda de Oliveira Rodrigues Bravo¹; Rogério Gomes de Melo Filho¹; Ledismar José da Silva²

1 Graduando de medicina na Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO) Goiânia, Goiás

2 Médico neurocirurgião, mestre em gerontologia pela Universidade Católica de Brasília

RESUMO

Introdução: A fibromialgia (FM) é definida como uma síndrome dolorosa crônica, de caráter não inflamatório e de etiologia ainda desconhecida, com maior incidência em mulheres de 30 a 50 anos. O número de mulheres grávidas portadoras de FM cresce a cada ano, sendo necessária avaliação mais cautelosa na prescrição de medicamentos durante as fases da gestação e amamentação.

Desenvolvimento: Os principais estudos desenvolvidos sobre a temática analisada demonstraram que os medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de FM são duloxetine, pregabalina e milacipran. Entretanto, estes medicamentos são classificados como Categoria C de Risco na Gestação. **Considerações finais:** O uso dos principais medicamentos para tratamento de FM em mulheres gestantes pode gerar prejuízo de desenvolvimento intrauterino, prematuridade e em alguns casos malformações congênitas, portanto, a prescrição destes medicamentos em mulheres gestantes e puérperas deve ser cauteloso e sempre balancear os riscos e benefícios para mãe, feto e bebê.

PALAVRAS-CHAVE: Fibromialgia. Preparações Farmacêuticas e Gravidez.

ABSTRACT

Introduction: Fibromyalgia (FM) is defined as a non-inflammatory chronic pain syndrome of unknown etiology, with a higher incidence in women aged 30 to 50 years. The number of pregnant women with FM grows every year, requiring a more careful assessment of the prescription for medications during the phases of pregnancy and breastfeeding. **Development:** The main studies developed on the analyzed topic showed that the drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment to FM are duloxetine, pregabalin and milacipran. However, these drugs are classified as Risk Category C in Pregnancy. **Final considerations:** The use of the main drugs for the treatment to FM in pregnant women can cause damage to intrauterine development, prematurity and in some cases congenital malformations, therefore, the prescription of these drugs in pregnant and postpartum women should be cautious and always balance the risks and benefits for mother, fetus and baby.

KEYWORDS: Fibromyalgia. Pharmaceutical Preparations and Pregnancy.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma ordem idiopática e reumatológica de caráter não inflamatório caracterizada por dor musculoesquelética crônica generalizada que vem sendo diagnosticada cada vez mais nos países em desenvolvimento e tende a acometer mulheres numa proporção de 10:1¹. Geralmente está associada com fadiga, depressão, ansiedade, falha na memória, dores de cabeça, rigidez matinal e parestesia, ademais seus portadores tendem a ter outros problemas de saúde



crônicos, dentre eles destacam-se síndrome do intestino irritável, síndrome da articulação temporomandibular, artrite reumatoide, síndrome da fadiga crônica e síndrome da bexiga hiperativa.²

A etiologia da FM é pouco conhecida, contudo há indícios de forte relação genética além de ser estimulada por traumas físicos, infecções e traumas psicológicos. Tendo em vista que a principal população atingida por FM são mulheres na faixa de 30 a 50 anos de idades e com as mudanças no padrão da idade gestacional de muitas mulheres, a média da idade das grávidas hoje no mundo é de 29,1 anos, é imprescindível avaliar os efeitos obstétricos e neonatais da FM.²

Com o intuito de visualizar a prevalência de FM em gestantes um estudo de coorte retrospectivo foi realizado usando todos os nascimentos que ocorreram de 1999 a 2013 no Projeto de Custo e Utilização de Saúde, Amostra de Internação Nacional (HCUP-NIS) dos EUA que contém mais de 7 milhões de estadias hospitalares por ano nos EUA. Dentro deste período um total de 12.592.676 nascimentos ocorreram, destas, 7758 mulheres grávidas foram diagnosticadas com FM, resultando em uma gravidez de 6,1 por 10.000 nascimentos. Nestas pesquisas foram evidenciados aumento no número de cesarianas em gestantes com FM e recém-nascidos de mulheres com FM apresentam maior risco de partos prematuros (OR: 1,35, IC 95%: 1,25–1,46) e de desenvolver restrição de crescimento intrauterino (IUGR) (OR: 1,48, IC 95%: 1,30–1,68).^{1,2}

A base do tratamento da FM é integrada, já que, muitos pacientes necessitam de intervenção farmacológica, psicológica e de mudanças significativas em seus hábitos de vida. Todavia, este trabalho foca no impacto da abordagem farmacológica para FM durante a gestação, visto que, muitos medicamentos podem atravessar a barreira placentária afetando o feto e/ou promover mudanças na fisiologia da mulher que podem afetar na gestação.

DESENVOLVIMENTO

Trata-se de uma revisão bibliográfica delineada com base na pergunta de pesquisa: “Qual o tratamento seguro e aprovado para fibromialgia em pacientes gestantes?”.

Para o desenvolvimento do presente estudo foram incluídos todos os artigos completos indexados do tipo revisão sistemática, ensaio clínico, estudo randomizado e relato de caso, escritos nos idiomas inglês, português e espanhol, que descreviam os principais tratamentos farmacológicos de gestantes portadoras de fibromialgia, que foram publicados nos últimos 20 anos. Os artigos que não estavam concluídos ou que não se enquadravam no objetivo do estudo foram excluídos.

Foi realizada uma estratégia de busca no banco de dados: PubMed (MedLine) e Google School. Os descritores utilizados foram: “Medication for fibromyalgia in pregnancy”. A última busca foi realizada em setembro de 2022.

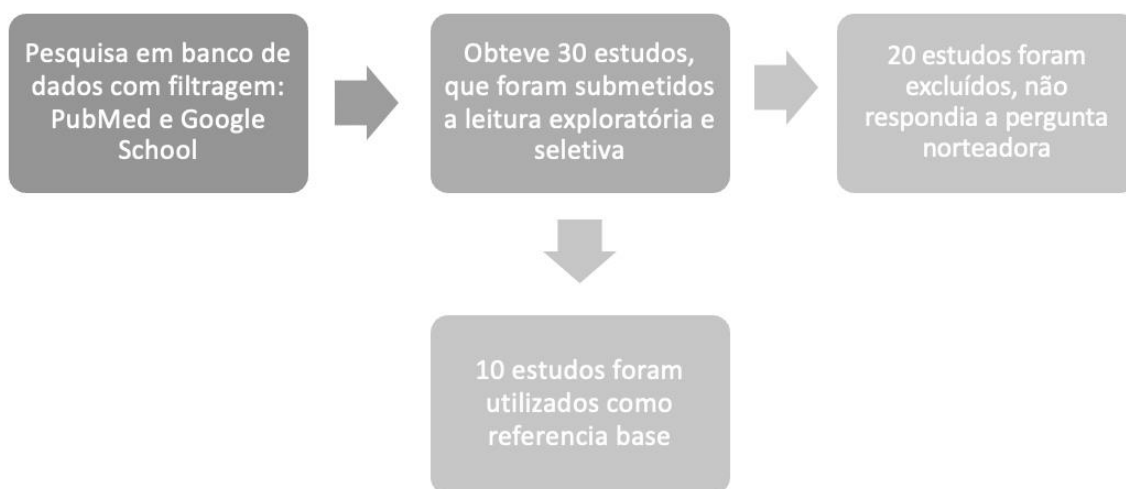
RESULTADOS

Um total de 30 estudos foram encontrados nos bancos de dados eletrônicos. Destes, após revisão de títulos e resumos e uma leitura exploratória e seletiva, 20 artigos foram excluídos, de forma



que 10 permaneceram para a análise do texto completo. Dessa forma, 10 artigos foram incluídos na síntese da análise qualitativa. (Figura 1)

Figura 1: Fluxograma da Pesquisa.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Segundo Tulay et al. a abordagem de tratamento da dor decorrente da fibromialgia deve ser individualizada para cada paciente, haja vista que as formas de intensidade, sintomas adjacentes, comorbidades e nível de incapacidade funcional são relativas para cada paciente acometido pela doença. Deve-se considerar todas as fontes possíveis de dor do paciente, seja periférica, seja visceral a fim de solucionar o funcionamento geral e a saúde do paciente em questão.³

O uso de antidepressivos e a fisioterapia são importantes no decorrer do controle da dor no tratamento de fibromialgia. Estudos apontam que, em lactantes, este controle deve ser mais cuidadoso, pois alguns analgésicos são completamente contraindicados durante toda a gestação e amamentação, além de algumas gestantes desenvolverem fobia de medicação.³

Devido ao quadro de sintomas semelhantes com disfunções endócrinas, suplementos hormonais têm sido apontados, também, como benéficos para pacientes com fibromialgia sem alterações hormonais críticas. Vale ressaltar que o manejo da dor deve ser multimodal, considerando programas de educação cognitivo-comportamental, como supervisão de estresse, controle da dor e técnicas de relaxamento.³

Um estudo realizado nos EUA analisou os benefícios e riscos do uso de drogas psicotrópicas para FM durante a gestação, sendo esses medicamentos os principais no tratamento de FM em diversos países. As terapias farmacológicas incluem uma variedade de antidepressivos, antiepiléticos, opioides e agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Da grande variedade de medicamentos



disponíveis para tratar a FM, apenas três são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA): duloxetina, pregabalina e milnacipran.^{4,5}

O uso de duloxetina (DUL) no tratamento de FM foi aprovado nos EUA em 2008 pelo FDA em adultos e categorizada na Categoria C de Risco na Gestação, este é um antidepressivo de dupla ação

e é um potente inibidor de recaptção de serotonina (5-HT) e norepinefrina, contudo este medicamento pode atravessar a barreira placentária. Após a análise de oito ensaios duplo-cegos controlados por placebo, nos quais os pacientes foram randomizados para DUL por até 9 semanas, em todos os casos, nenhuma malformação congênita foi registrada, porém sintomas neonatais atribuíveis ao início da Síndrome de Exposição Antidepressiva Pré-natal podem ocorrer.⁴

Foi realizado um levantamento de dados durante três meses no sistema Lilly Safety System (LSS) e no FDA Adverse Events Reporting System (AERS) de mulheres que foram expostas ao medicamento DUL durante a gravidez e relataram como a gestação ocorreu. Foram analisados 233 casos, destes 143 pacientes apresentaram gestação normal e apenas 90 mulheres relataram transtornos. Os principais resultados anormais na gestação durante a exposição a DUL foram: abortos espontâneos (n=41), condições pós/perinatais (n=25) ou nascimento prematuro (n=19). Neste trabalho os pesquisadores chegaram à conclusão que o uso de DUL para tratamento de fibromialgia, depressão e outros transtornos mentais deve ponderar entre os riscos potenciais na gestação com os riscos de FM não tratada para mãe, feto, recém-nascido e bebê.⁶

Além do fármaco DUL para o tratamento de FM o uso de Pregabalina, também classificada pela FDA na Categoria C de Risco na Gestação, é recomendado e aprovado em diversos países, incluindo também tratamento de neuralgia pós-herpética, neuropatia periférica diabética dolorosa e lesão da medula espinhal. Contudo, o uso em mulheres grávidas portadoras de FM é controverso.⁴

Um estudo do tipo coorte aninhado no Medicaid Analytic eXtract (MAX) dos EUA com população de 1.323.432 grávidas entre 2000 e 2010, com objetivo de analisar riscos de grandes malformações congênitas em bebês nascidos de mulheres expostas a pregabalina durante o primeiro trimestre em comparação com mulheres não expostas a nenhum anticonvulsivantes. Ao final do estudo foi identificado que dos 477 bebês expostos a pregabalina durante o primeiro trimestre 28 (p = 5,9%) tiveram malformações, tendo chegado à conclusão de que a relação de risco bruto de pregabalina e malformações congênitas foi de 1,80 (IC 95% 1,226-2,58).⁷

Os resultados deste estudo sugerem que o uso materno de pregabalina durante o primeiro trimestre não está associado a um risco significativamente aumentado de malformações congênitas, embora um aumento modesto no risco é evidenciado, tais descobertas não confirmaram os efeitos teratogênicos da pregabalina. Portanto, assim como o uso de DUL para o tratamento de FM em mulheres grávidas o uso de pregabalina deve ser avaliado o fator risco/benefício.⁷

A terceira medicação aprovada pelo FDA para o tratamento de fibromialgia é o milnacipran, que consiste em um inibidor duplo da recaptção de serotonina e norepinefrina que é mais seletivo



para a recaptação de norepinefrina. Embora aprovado pelo FDA, o milnacipran foi designado como agente de Gravidez Categoria C, implicando riscos fetais positivos em estudos em animais, contudo faltam estudos envolvendo mulheres grávidas. Seu uso durante a gestação só é recomendado caso o potencial de benefício para a mãe portadora de FM supere o potencial risco para o feto, entretanto a amamentação é proibida com o uso de milnacipran, visto que, este medicamento é excretado em animais.⁵

Um estudo de coorte retrospectivo comparando gravidezes de mulheres com e sem FM foi realizado em Israel no centro de pesquisa Soroka University Medical Center analisando nascimentos de 1988 a 2008 fornecendo os principais riscos obstétricos devido ao tratamento farmacológico para FM. As entregas de 112 mulheres com FM foram comparadas com um grupo de controle de 487 entregas de mulheres sem FM. Concluiu-se, que as parturientes com FM tiveram taxas mais altas de IUGR (7,1% vs. 1,0%, p 1/4 0,001), abortos recorrentes (9,8% vs. 1,8%, p50.001), diabetes mellitus gestacional (14,3% vs. 7%, p1/40.012) e polihidramnios (12,5% vs. 1,6%, p 5 0,001).⁸

Por fim, foi analisado um relato de casos disponibilizados pelo Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil, que se enquadra perfeitamente na pergunta norteadora deste artigo. Uma mulher de 32 anos com diagnóstico de FM e síndrome do intestino irritável com abordagem terapêutica iniciada com duloxetine (90mg), posteriormente associada a pregabalina (300 mg), além de cloridrato de mebeverina (400 mg) e dipirona (2000mg) ao dia.⁹

Todavia, ao diagnosticar a gravidez foi suspensa o uso das medicações DUL e pregabalina devido ao potencial risco de malformações congênitas e parto prematuro, prescrevendo-se maprotilina, medicação antidepressiva com categoria de Risco na Gravidez B. O médico responsável pelo atendimento achou mais seguro a mudança de medicação, categoria C pela segurança do feto, uma vez que, neste caso os sintomas de dor da paciente foram adequadamente controlados durante a gestação.⁹

DISCUSSÃO

A escolha da terapia farmacológica para o tratamento de FM em mulheres gestantes constitui um dilema que exige um planejamento adequado para oferecer analgesia com menor risco para a gestante e o feto. Ao se estabelecer o tratamento farmacológico é importante considerar a idade gestacional, a placenta e o feto, com suas características próprias.⁹

Estudos conduzidos pela American Academy of Pediatrics Committee on Drugs demonstraram que 1 a 2% das malformações congênitas são causadas por fármacos utilizados durante a gestação, em virtude do agente teratogênico produz alterações na morfologia e na fisiologia embrionária e/ou fetal. Estes fármacos podem alterar o fluxo sanguíneo placentário prejudicando o aporte de oxigênio e nutrientes ao feto, podendo causar IUGR.⁹

Devido às possíveis complicações que os fármacos podem gerar ao feto durante o período gestacional é de extrema importância compreender seus perfis de segurança durante todas as fases



de gestação e amamentação, sendo os principais aspectos: grau de ligação proteica, solubilidade lipídica, peso molecular e as características metabólicas maternas.¹⁰

Levando em consideração os riscos do uso de diversos fármacos durante a gestação, a FDA desenvolveu categorias para classificar diferentes medicamentos baseado no potencial de risco de causar malformações fetais como representado na Figura 2.

Figura 2 Categorias de Segurança das Drogas Durante a Gravidez Segundo a FDA.

| CATEGORIA | DESCRIÇÃO |
|-----------|---|
| A | Estudos controlados mostram não haver riscos. Estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas não demonstraram riscos para o feto. |
| B | Não há evidência de riscos em humanos. Nesse caso, ou há estudos em animais mostrando riscos, mas estudos em humanos não os demonstram, ou não há estudos em humanos e os estudos em animais não mostram riscos, |
| C | Riscos não podem ser descartados. Não há estudos em seres humanos e os estudos em animais não existem ou mostram risco fetal. Entretanto, os benefícios potenciais superam os riscos. |
| D | Evidência positiva de risco. Dados experimentais em seres humanos ou estudos pós-comercialização mostram riscos para o feto. Entretanto, os benefícios potenciais podem superar os riscos, uma vez que não existam alternativas seguras. |
| X | Contraindicados na gestação. Estudos em animais ou seres humanos ou estudos pós-comercialização mostram riscos fetais que claramente superam qualquer benefício potencial para o paciente. Não há justificativa para o uso dessas drogas na gestação. |

Fonte: Amato Neto V, 2007

Tendo também, tabelas específicas para o tratamento de diferentes enfermidades, dando destaque para a tabela do tratamento de dor crônica, como em pacientes portadoras de FM, ilustrado na Figura 3.⁹



Figura 3 Classificação de risco da FDA para fármacos utilizados na gravidez para controle da dor.

| Classificação FDA | Definição | Exemplos |
|-------------------|--|--|
| Categoria A | Estudos controlados em gestantes não demonstraram risco para o feto. Há risco baixo de teratogenicidade. | Multivitaminas |
| Categoria B | Estudos em animais não demonstraram risco de teratogenicidade, mas não há estudos em humanos com os fármacos ou há estudos em animais que demonstraram risco fetal, mas estudos controlados em humanos não demonstraram o risco. | Ciclobenzaprina Maprotilina Lidocaína- bupivacaína Dipirona Acetaminofeno/paracetamol |
| Categoria C | Estudos demonstraram risco fetal em animais e não há estudos em humanos | Aspirina Codeína, tramado Gabapentina-lamotrigina Topiramato Clorpromazina Levomepromazina Venlafaxina, duloxetina, Amitriptilina Carisoprodol Baclofeno Cetorolaco-tenoxicam |
| Categoria D | Há evidência de risco fetal em humanos, mas o benefício do uso do fármaco pode tornar seu uso aceitável, apesar do risco. | Imipramina Diazepam Carbamazepina |

Fonte: Rev Dor. São Paulo, 2014 abr-jun;15(2):149-51

Dessa forma, com base na classificação do FDA e os resultados levantados na pesquisa temos que os principais medicamentos para o tratamento de FM, duloxetina, pregabalina e milnacipran, são classificados na Categoria C de Risco na Gestação, ou seja, apresentam risco ao feto. Portanto, na gravidez, o tratamento farmacológico é fornecido somente se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais para a mãe e o feto, recém-nascido ou o bebê.^{8,9,10}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A FM é uma condição comum em mulheres em idade fértil e afeta negativamente a qualidade de vida. Uma ampla gama de sintomas e descobertas demonstram que isso pode afetar tanto o curso da gravidez quanto a amamentação. O tratamento é multifatorial unindo abordagens farmacológicas e não farmacológicas.

Há uma escassez de estudos avaliando medicamentos para FM em pacientes grávidas, entretanto, com os analisados neste estudo foi possível concluir que embora o uso de duloxetina, pregabalina e milnacipran para FM seja aprovado pela FDA ao tratar gestantes deve avaliar cuidadosamente a relação risco e benefício de FM não tratada para mãe, feto, recém-nascido e bebê.

REFERÊNCIAS

1. CHENG, Kevin; MARTIN, Laurent F.; SLEPIAN, Marvin J.; PATWARDHAN, Amol M.; IBRAHIM, Mohab M.. Mechanisms and Pathways of Pain Photobiomodulation: a narrative review. **The Journal Of Pain**, v. 22, n. 7, p. 763-777, 2021.



2. MAGTANONG, Glenda Gatan et al. Maternal and neonatal outcomes among pregnant women with fibromyalgia: a population-based study of 12 million births. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 32, n. 3, p. 404-410, 2019.
3. TULAY, Koca Tuba et al. The effect of fibromyalgia syndrome to gravidity, parity and duration of breastfeeding; A prospective study from Turkey. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 32, n. 3, p. 545, 2016.
4. GENTILE, Salvatore; FUSCO, Maria Luigia. Managing fibromyalgia syndrome in pregnancy no bridges between USA and EU. **Archives of Women's Mental Health**, v. 22, n. 6, p. 711-721, 2019.
5. ENGLISH, Clayton; REY, Jose A.; RUFIN, Chabely. Milnacipran (Savella), a treatment option for fibromyalgia. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 35, n. 5, p. 261, 2010.
6. HOOG, Sharon L. et al. Duloxetine and pregnancy outcomes: safety surveillance findings. **International journal of medical sciences**, v. 10, n. 4, p. 413, 2013.
7. PATORNO, Elisabetta et al. Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. **Neurology**, v. 88, n. 21, p. 2020-2025, 2017.
8. ZIONI, Tammy et al. Pregnancy outcome in patients with fibromyalgia syndrome. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 24, n. 11, p. 1325-1328, 2011.
9. ZAKKA, Telma Regina Mariotto; YENG, Lin Tchia; TEIXEIRA, Manoel Jacobsen. Fibromyalgia syndrome and gestation. Case report. **Revista Dor**, v. 15, p. 149-151, 2014.
10. KULAY JUNIOR, Luiz; KULAY, Maria Nice Caly; LAPA, Antonio José. Drogas na gravidez e na lactação: guia prático. In: **Drogas na gravidez e na lactação: guia prático**, p. 697-697, 2007.



LINFOMA DE BURKITT NA PEDIATRIA E SUA RELAÇÃO COM O VÍRUS EPSTEIN-BARR: UMA REVISÃO DE LITERATURA

BURKITT'S LYMPHOMA IN PEDIATRICS AND ITS RELATIONSHIP WITH THE EPSTEIN-BARR VIRUS: A LITERATURE REVIEW

Kaliny Batista de Oliveira¹; Joel Ribamar de Freitas Lunquinho¹; Clara Danaga Bueno¹; João Freire de Almeida Neto²

¹ Acadêmico do curso de medicina no Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC), Porto Nacional, TO

² Professor orientador do Instituto Tocantinense Presidente Antonio Carlos (ITPAC), Porto Nacional, TO

RESUMO

Introdução: Os linfomas são basicamente divididos em linfomas Hodgkin e linfomas não-Hodgkin, sendo que o linfoma de Burkitt é um dos subtipos de linfoma não-Hodgkin mais comuns na pediatria e especialmente agressivo, cuja manifestação relaciona-se indiretamente com o vírus Epstein-Barr. O presente artigo tem como objetivo descrever a relação do linfoma de Burkitt com a infecção pelo vírus Epstein-Barr, de acordo com os artigos analisados que foram publicados no período de 2018 a 2022. **Desenvolvimento:** Foi realizado uma revisão literária usando como base de dados o Scielo, PubMed e Scholar Google utilizando “linfoma de Burkitt”, “pediatria” e “Epstein-Barr” como os descritores, selecionando os artigos de acordo com a atualidade das informações. Existem várias teorias que relacionam a infecção prévia pelo Epstein-Barr vírus com o desenvolvimento do Linfoma de Burkitt, especialmente em pacientes com a mutação no gene Myc. É uma neoplasia maligna, agressiva e de rápida proliferação, levando a uma sintomatologia grave em pouco tempo. **Considerações finais:** É fundamental que haja uma promoção da saúde e diagnóstico precoce no que se refere ao Linfoma de Burkitt na pediatria, a fim de garantir melhor sobrevida e qualidade de vida aos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Epstein-Barr virus. Linfoma de Burkitt. Pediatria.

ABSTRACT

Introdução: *Lymphomas are basically divided into Hodgkin's lymphomas and non-Hodgkin's lymphomas, with Burkitt's lymphoma being one of the most common non-Hodgkin's lymphoma subtypes in pediatrics and especially aggressive, whose manifestation is indirectly related to the Epstein-Barr. This article aims to describe the relationship between Burkitt's lymphoma and Epstein-Barr virus infection, according to the analyzed articles that were published from 2018 to 2022.* **Development:** *A literature review was carried out using as a basis Scielo, PubMed and Google Scholar using “Burkitt's lymphoma”, “pediatrics” and “Epstein-Barr” as the descriptors, selecting the articles according to the current information. There are several theories that relate previous Epstein-Barr virus infection with the development of Burkitt Lymphoma, especially in patients with a mutation in the Myc gene. It is a malignant, aggressive and rapidly proliferating neoplasm, leading to severe symptoms in a short time.* **Final considerations:** *It is essential that there is a health promotion and early diagnosis regarding Burkitt's Lymphoma in pediatrics, in order to guarantee better survival and quality of life for patients.*

KEYWORDS: *Burkitt's lymphoma. Epstein-Barr virus. Pediatrics.*

INTRODUÇÃO

Dentre os demais sistemas existentes no corpo humano, pode-se encontrar o sistema linfático, que tem como uma de suas funções primordiais promover a filtração de substâncias nocivas ao



organismo. Nesse sistema, estruturas chamadas de linfonodos possuem células relacionadas ao sistema imune, como os linfócitos, que auxiliam promovendo o desgaste de agentes infecciosos, a exemplo de germes presentes no fluido linfático¹.

Ante o exposto, é preciso compreender que impasses vinculados ao sistema linfático do corpo humano podem ocorrer com frequência, como a exemplo dos linfomas, que podem ser classificados como Linfomas de Hodgkin (LH) e linfomas não Hodgkin (LNH). Dessa maneira, cabe salientar que o Linfoma de Burkitt se trata de um importante Linfoma não Hodgkin e está vinculado indiretamente ao vírus Epstein-Barr².

Sendo uma relação bem estabelecida, porém pouco elucidada, existem principalmente três teorias que visam justificar sua conformidade, associadas à uma mutação no gene Myc, à coinfeção pelo *P. falciparum* e suas implicações nas divisões das células B e supressão de células T³.

O Linfoma de Burkitt é uma neoplasia maligna de grande importância clínica, muito agressiva e que pode ter uma evolução com desfecho negativo em pouco tempo. Devido a isso, sua suspeição diagnóstica, tratamento adequado e monitoramento são essenciais para oferecer bom prognóstico e qualidade de vida ao paciente⁴.

De tal forma, o presente artigo tem como objetivo elucidar de acordo com os artigos revisados no período de descrever a relação do linfoma de Burkitt com a infecção pelo vírus Epstein-Barr, de acordo com os artigos analisados que foram publicados no período de 2018 a 2022.

METODOLOGIA

A presente pesquisa trata-se de um estudo descritivo, do tipo revisão de literatura, com foco em descrever os achados da relação entre o Linfoma de Burkitt e a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV).

Inicialmente foram encontrados 44 artigos publicados no período de 2018-2022, por meio das plataformas *online* Google Scholar, PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), nas línguas inglês, espanhol e português, que abordassem o tema proposto. Os descritores em questão, usados para a seleção foram: "linfoma de Burkitt", "pediatria" e "Epstein-Barr". Por conseguinte, inicialmente foram selecionados 21 estudos pelo título de acordo com a temática proposta pelo resumo. A partir disso, 4 foram excluídos porque estavam repetidos nas bases de dados e, também, 6 foram excluídos pois divergiam do assunto proposto por esse trabalho ou especificavam muito sua proposta para outra temática. Dessa forma, restaram 11 artigos para a leitura na íntegra, posteriormente excluindo-se mais 3 artigos.

Nesse sentido, foram selecionados 8 artigos para análise no presente trabalho. Como critérios de inclusão foram selecionados trabalhos científicos que abordaram a carcinogênese pelo vírus Epstein-Barr e a sua correlação com o Linfoma de Burkitt. Como critérios de exclusão, foram estabelecidos os artigos duplicados e também os que, após leitura completa do texto, não expressavam o objetivo da pesquisa. Os estudos foram avaliados com base no título e resumo, classificados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão por 5 revisores independentes.



RESULTADOS

Foram analisados 8 artigos, que correspondem a 18% dos trabalhos coletados no início desta pesquisa. Desses 8 artigos, 1 é do ano de 2018, 2 são de 2020 e 5 são de 2021, sendo 2 em língua espanhola e 6 em língua portuguesa. O Quadro 1 demonstra todas as publicações selecionadas para análise dos dados segundo autor, título, ano de publicação, periódico, objetivos e conclusão.

Quadro 1 - Linfoma de Burkitt na pediatria e sua relação com o Epstein-Barr vírus

| TÍTULO/ AUTORES/ANO | PERIÓDICO | OBJETIVO | CONCLUSÃO |
|--|------------------------------|--|--|
| El Linfoma de Burkitt: una entidad cada vez más frecuente en pediatría (ALBERDI et al, 2021). | Congreso Nacional SERAM | Revisão sobre o Linfoma de Burkitt e sua patogênese. | O linfoma de Burkitt é uma entidade rara, altamente agressivo e de rápido crescimento, com padrão diversificado. |
| Infecções oportunistas em pediatria: quando suspeitar e como abordar (MORAES-PINTO; FERRARINI, 2020). | Jornal de Pediatria | Objetiva analisar as principais infecções oportunistas na pediatria e sua correlação. | Seu diagnóstico é um desafio pois muitos pediatras não estão acostumados a diagnosticar essas infecções. |
| A transversalidade do vírus Epstein-Barr e suas consequências benignas e malignas mais frequentes (BATISTA, 2021). | Repositório Digital da UBI | Trata-se de um vírus com tropismo para células B e células epiteliais, associando-se a patologias benignas, como a mononucleose infecciosa, e a patologias malignas. | O EBV é um vírus que possui transversalidade para várias patologias com perfil oncológico, cuja eventual prevenção tem como base uma melhor compreensão sobre a etiopatogenia viral. |
| O Papel da Interação Vírica entre o Epstein-Barr e outros Agentes | Repositório Científico da UC | Descrever as características microbiológicas do | apesar de haver alguns resultados que nos levam a acreditar que a |



| | | | |
|---|---|--|---|
| <p>Infecciosos na Carcinogênese Humana (GONÇALVES, 2021).</p> | | <p>vírus, o seu comportamento intracelular em humanos e as alterações por ele induzidas.</p> | <p>coinfecção entre o EBV e outros vírus tem a capacidade de promover a carcinogênese em vários tecidos, nenhum foi conclusivo o suficiente para ser considerado como evidência concreta.</p> |
| <p>Perfil epidemiológico das interações por linfoma não-hodgkin durante a última década no Brasil (OLIVEIRA et al, 2020).</p> | <p>Brazilian Journal of Development</p> | <p>Traçar um perfil epidemiológico das interações por Linfoma Não-Hodgkin durante a última década no Brasil, para que possa ser feita uma maior abrangência sobre os principais fatores de risco, locais de prevalência e a forma de tratamento.</p> | <p>O LNH representa um grupo heterogêneo de doenças, cujo diagnóstico, estadiamento e índice prognóstico são essenciais para melhor definição dos riscos e do plano de tratamento.</p> |
| <p>Virus del Epstein-Barr y su relacion con el desarrollo de sindromes linfoproliferativos, especificamente el linfoma de Hodgkin, el linfoma de Burkitt y los desordenes linfoproliferativos postrasplante (ALFARO, 2021).</p> | <p>Kérwá Repositorio</p> | <p>Descrever a associação da infecção pelo EBV e sua participação na carcinogênese.</p> | <p>A desordem é um resultado do aumento da proliferação de células B depois do transplante e, principalmente, impulsionado pelo EBV.</p> |



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

| | | | |
|--|---------------------------|--|---|
| Perfil de pacientes com linfoma em hospital do sul do Brasil (MARSILIO et al, 2021). | Revista da AMRIGS | Objetiva identificar o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com linfoma assistidos entre os anos de 2015 e 2017 no Hospital Pompéia de Caxias do Sul/RS. | O aumento do número de casos de linfoma é preocupante, e esse crescimento exige adaptação dos profissionais da área da saúde de forma generalizada. |
| Linfoma de Burkitt: relato de caso (DIAS et al, 2018). | Revista Científica do HCE | Relatar um caso clínico de LB em um paciente jovem, do sexo masculino. | O diagnóstico rápido através dos exames de imagem, laboratoriais e estudo histopatológico, associado ao tratamento bem selecionado com doses de quimioterapia adequadas considerando o estado geral do paciente, foi fundamental para o êxito inicial do tratamento proposto. |

Fonte: elaborado pelos autores (2022).

DISCUSSÃO

O linfoma é um tipo de câncer que afeta o linfócito, um glóbulo branco. Sabendo que o sistema linfático é uma rede complexa de vasos distribuída por toda estrutura física, em torno desta encontram-se os linfonodos, que são pequenas estruturas circulares distribuídas em todas as regiões do corpo profundas e superficiais. Os linfonodos são formados por uma célula específica, o linfócito, o qual atua no organismo como um filtro que identifica rapidamente um agente agressor, capaz de sinalizar e ativar o sistema imunológico para defesa e proteção do mesmo⁵.

Sendo assim, nos linfomas, um tipo de neoplasia, as células se multiplicam de forma exacerbada e progressiva, mesmo sem os estímulos infecciosos; se acumulam e espalham pelo



sistema linfático, levando à metástase. Os linfomas são divididos em dois grupos: linfomas de Hodgkin (LH) e linfomas não Hodgkin (LNH)^{5,6}.

É notório que o Linfoma de Burkitt (LB) é um subtipo de LNH, sendo o mais encontrado dentre os LNH na infância, porém raro de encontrar-se manifestado na idade adulta. O primeiro descritor desse tipo de tumor em crianças foi Dennis Burkitt em 1958, durante seu trabalho como cirurgião na África. Atualmente é considerado o terceiro câncer mais comum entre as neoplasias malignas na infância, e se desenvolve devido à imaturidade do sistema imunológico, que propicia a mutação genética. E sua malignidade está diretamente relacionada ao índice mitótico elevado nas células tumorais, um mecanismo agressivo que afeta os linfócitos B⁴.

Existem três variantes clínicas de LB identificadas: a endêmica, a esporádica e a associada à imunodeficiência. A classe endêmica ocorre na região da África Equatorial, e têm relação direta com o clima, o qual é propício a infecções e exacerbação da atividade linfocitária. Sendo assim, o LB é a neoplasia maligna mais comum da infância nesta região. É causado, principalmente, através da infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), mas a infecção pelo parasita do gênero *Plasmodium* também pode levar ao quadro^{4,7}.

A classe esporádica se manifesta geograficamente dispersa, e por isso não depende de fatores isolados. Além disso, é uma variante que acomete tanto crianças quanto adultos, e sua associação com EBV é menor. Por sua vez, a classe ocasionada pela imunodeficiência é a forma clínica mais frequente e está relacionado à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e também pode ser desencadeado por pacientes pós-transplantados e em casos de imunodeficiência congênita⁷.

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento do LB, destaca-se o fator genético, devido à sua maior ocorrência em meninos; além de ser 4 vezes mais frequente entre 0 a 19 anos, com média nos 8 anos de idade. E também destaca-se fatores ambientais, como a localização geográfica, pois sua ocorrência é mais comum em locais propícios a endemias, à exemplo da maior incidência de malária e HIV nas regiões da África, que podem progredir patologicamente para uma desordem linfocitária^{7,6,5}.

O LB é tido como um linfoma altamente agressivo devido à velocidade de sua multiplicação celular e rápida evolução sintomática, tendo como desfecho, muitas vezes, o óbito. O linfoma relaciona-se com uma morte precoce, principalmente, quando atinge a via aérea ou medula espinhal. Frequentemente tem uma localização fora do linfonodo, e raramente apresenta-se com uma sintomatologia de leucemia aguda. Geralmente a localização extranodal está relacionada com a classe associada à imunodeficiência, a manifestação predominante abdominal está relacionada com a classe esporádica e, por fim, a classe endêmica afeta mais a região mandibular e cervical^{7,4}.

Dentre os sintomas, é evidente o emagrecimento sem causa aparente, além de sudorese noturna, nódulos cervicais, axilares ou na virilha, fadiga, com destaque para febre frequente. Os sintomas dependem da localização do mesmo, uma vez que afete a região da mandíbula ou outros ossos da face pode provocar inchaço unilateral da face, ou ainda que o tumor se desenvolva na região



do abdome causando edema, ascite, icterícia, sangramento ou obstrução intestinal; sendo a ascite um importante sintoma de metástase. Caso atinja o cérebro, pode provocar dificuldade ao deambular e fraqueza generalizada⁴.

RELAÇÃO COM A INFECÇÃO PELO VÍRUS EPSTEIN-BARR (EBV)

O vírus Epstein-Barr é um vírus de DNA, pertencente à família *gamma-herpesvirus*, e é responsável por 2% dos tumores em escala mundial. É causador de uma doença multifatorial que acomete um número considerável de jovens no Brasil. Destaca-se, ainda, que 90% dos adultos saudáveis são portadores desse mesmo vírus. A transmissão ocorre principalmente por gotículas de saliva, porém também pode ocorrer por meio de transfusão sanguínea ou transplante de órgãos. Em geral é uma doença benigna que necessita apenas de um tratamento sintomático baseado em antitérmicos, analgésicos, hidratação e repouso^{8,3}.

Além disso, evidencia-se que o EBV é um vírus com tropismo pelas células epiteliais e pelos linfócitos B, associando-se a patologias em geral benignas, como a mononucleose infecciosa, e também a patologias malignas como em especial o Linfoma de Burkitt, e outras como linfoma de Hodgkin, linfoma extranodal de células NK-T tipo nasal, linfoma difuso de grandes células B, carcinoma nasofaríngeo, e ainda, doenças autoimunes como a esclerose múltipla³.

Segundo Alberdi *et al.*⁷ cerca de 98% dos casos da classe esporádica do Linfoma de Burkitt se relaciona com a infecção pelo vírus Epstein-Barr ou ainda com o *P. Falciparum*, afetando principalmente a região mandibular e cervical. As classes esporádica e associada à imunodeficiência não têm relação tão marcante com o EBV.

A patogênese do LB é resultante de uma mutação cromossômica que afeta o gene Myc, presente do cromossomo 8, o qual é responsável por regular e crescimento e proliferação celular. E, na classe endêmica, pode-se enfatizar três teorias: uma infecção precoce causa a transformação dos linfócitos B, ou uma infecção por malária causaria uma supressão da resposta por linfócitos T, ou ainda, essas pré-infecções causam apenas uma transformação malignas em células com a mutação genética anteriormente descrita⁷.

Além disso, existe a teoria de que a infecção pela malária poderia induzir uma expansão policlonal dos linfócitos B, com uma reativação lítica do EBV latente nas células B por consequência, para além de aumentar as chances da translocação do gene Myc. Uma outra teoria sugere que a imunidade específica dos linfócitos T ao EBV fica prejudicada durante uma coinfeção com *Plasmodium falciparum*, fato que pode ocorrer tanto como uma consequência quanto como uma causa da replicação do EBV, o que leva à perda do controle da viremia⁶.

Segundo estudo realizado por Gonçalves⁶, descreve-se que o pico de incidência do LB ocorre após a idade mais comum de infecção pela malária nas áreas endêmicas, e o mesmo ocorre com a infecção pelo EBV, fato que sugere ser necessário uma interação prolongada para que essa coinfeção leve à carcinogênese.



DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO LINFOMA DE BURKITT

É importante destacar a necessidade de um diagnóstico precoce para que a terapia seja iniciada a tempo de interromper a progressão da doença, devido à sua alta taxa de divisão celular e agressividade. Em geral, com uma boa resposta ao tratamento inicial com as quimioterapias adequadas, é possível considerar o prognóstico bom. Em uma má resposta inicial, pode-se esperar recidivas após o tratamento^{4,7}.

No que concerne ao tratamento proposto ao Linfoma de Burkitt, os métodos mais comumente utilizados na rotina clínica são o uso de quimioterápicos específicos e corticoesteroides, geralmente em conjunto. Entretanto, alguns doentes podem ser submetidos a cirurgias para remoção de tumores em condições de tamanho aumentado. Também existem relatos do uso do rituximab, dependendo do estágio em que é descoberta a doença. Além disso, dada a intensidade da quimioterapia, pode-se frequentemente irromperem algumas complicações como síndrome da lise tumoral e colite neutropênica.^{4,7}.

Exames como ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada e ressonância magnética são úteis para investigação dos sintomas, permitindo um diagnóstico, e posterior acompanhamento da evolução do quadro. Associado a isso, pode-se utilizar exames laboratoriais e estudo histopatológico do tecido suspeito, linfonodo afetado ou do líquido ascítico. Além disso, uma avaliação clínica minuciosa do paciente e de sua história pode ajudar a levantar suspeitas que direcionam o possível diagnóstico⁴.

Entre os diagnósticos diferenciais, é possível destacar outras enfermidades que também afetam a região abdominal ou outros tipos de neoplasias, como: leucemias, neoplasias abdominais infiltrativas, rabdomiossarcoma, hepatopatias e doenças da via biliar⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desse modo, viu-se que o Linfoma de Burkitt (LB) é o subtipo de LNH mais comum na fase da infância, estando intrinsecamente relacionado ao vírus Epstein-Barr (EBV), patógeno que pode levar a um desfecho clínico de mitoses desreguladas em um indivíduo quando vinculado ao LB. Em geral, é necessário afirmar que fatores genéticos estão envolvidos no desfecho da enfermidade, já que pessoas do sexo masculino são mais acometidas pelo problema. Além disso, o fato de se tratar de um linfoma que tende a se manifestar mais na especialidade pediátrica, o diagnóstico precoce da doença requer um empenho conjunto entre o jovem enfermo e seus responsáveis legais.

Assim, é preciso que exista uma intensificação da promoção e prevenção da saúde no que se refere ao Linfoma de Burkitt na pediatria, visando identificar áreas endêmicas onde se encontra o problema e sua descoberta precoce principalmente na classe jovem mais acometida. Logo, essas ações têm o intuito de sensibilizar cientificamente a sociedade a respeito do linfoma proposto e suas manifestações com relação ao vírus Epstein-Barr. Para isso, é imprescindível que a classe médica conheça a possibilidade desse diagnóstico e suas particularidades clínicas, a fim de ter uma suspeita bem direcionada e buscar por um diagnóstico precoce.



REFERÊNCIAS

1. MARSILIO, Caroline et al. Perfil de pacientes com linfoma em hospital do sul do Brasil. **Revista da AMRIGS**, v. 65, n. 4, p. 599-604, 2021.
2. ALFARO, Vanessa Villalobos. **Virus del Epstein-Barr y su relacion con el desarrollo de sindromes linfoproliferativos, especificamente el linfoma de Hodgkin, el linfoma de Burkitt y los desordenes linfoproliferativos postrasplante**. 2021. 101 f. Tese (mestrado em hematologia). Universidad de Costa Rica, Rodrigo Facio, 2021.
3. BATISTA, Carolina Martins. **A transversalidade do vírus Epstein-Barr e suas consequências benignas e malignas mais frequentes**. 2020. 58 f. Tese (mestrado em medicina). Universidade Beira Interior, Covilhã, 2020.
4. DIAS, Hugo et al. LINFOMA DE BURKITT: RELATO DE CASO Burkitt lymphoma: case report. **Revista Científica do HCE-ISSN**, v. 2595, p. 122, 2018.
5. DE OLIVEIRA, José João Felipe Costa et al. Perfil epidemiológico das internações por linfoma não-hodgkin durante a última década no Brasil. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 77346-77355, 2020.
6. GONÇALVES, João Rodrigo Soares. **O papel da interação vírica entre o Epstein-Barr e outros agentes infecciosos na carcinogênese humana**. 2021. 29 f. Tese (mestrado integrado em medicina). Universidade de Coimbra, Coimbra, 2021.
7. ALBERDI, Nerea et al. El Linfoma de Burkitt: una entidad cada vez más frecuente en pediatría. **Seram**, v. 1, n. 1, 2021.
8. MORAES-PINTO, Maria Isabel de; FERRARINI, Maria Aparecida Gadiani. Infecções oportunistas em pediatria: quando suspeitar e como abordar. **Jornal de Pediatria**, v. 96, p. 47-57, 2020.



NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA LEISHMANIOSE: HOUVE AVANÇOS SIGNIFICATIVOS?

NEW THERAPEUTIC APPROACHES TO LEISHMANIASIS: HAVE THERE BEEN SIGNIFICANT ADVANCES?

Yasmin Garcia Chaves Morato¹; Ana Lúcia Marques Lopes¹; Ian Lucas Leite Veloso¹; Juliana Muniz Ferreira Morgado¹; Larissa Karen Fernandes Rodrigues¹; Maria Gabriella Borges Braga¹; Álvaro Fernando da Silva do Nascimento²

1 Acadêmico(a) do Curso de Medicina na Faculdade Atenas, Sete Lagoas, MG.

2 Professor orientador na Faculdade Atenas, Sete Lagoas, MG.

RESUMO

Introdução: A Leishmaniose é uma doença que possui significativa morbimortalidade e, apesar da sua alta prevalência, o tratamento possui pouca adesão pelos pacientes. No presente artigo foram abordadas novas terapêuticas para essa enfermidade. **Desenvolvimento:** Os artigos estudados, em maioria, são baseados na combinação, novas formas de administração e diferentes esquemas de tratamento de fármacos já preconizados. Além disso, foram descritos estudos que analisaram a administração dos remédios recomendados para o tratamento da Leishmaniose associados a terapias alternativas e fármacos reposicionados, como termoterapia; uso de óleos essenciais; laser de dióxido de carbono; fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos; administração de pentoxifilina; e uso de tamoxifeno. Ensaios totalmente inovadores também foram encontrados, baseados no uso de clorito de sódio tópico; β -glucano; fluconazol oral e paromomicina de uso tópico. **Considerações finais:** Apesar de negligenciada, a Leishmaniose tem grande impacto na sociedade. Não obstante, os fármacos de primeira linha para tratamento da doença ainda são causa de muitos efeitos colaterais, o que acaba gerando uma má adesão ao tratamento. Porém, as novas terapêuticas estudadas têm se mostrado eficazes, com efeitos colaterais reduzidos e com maior adesão ao tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Leishmaniose. Terapêutica. Doenças Negligenciadas.

ABSTRACT

Introduction: Leishmaniasis is a disease that has significant morbidity and mortality and, despite its high prevalence, the treatment has little adherence by patients. In the present article, new therapies for this disease were addressed. **Development:** Most of the articles studied are based on the combination, new forms of administration and different treatment regimens of drugs already recommended. In addition, studies were described that analyzed the co-administration of recommended drugs for the treatment of Leishmaniasis associated with alternative therapies and repositioned drugs, such as thermotherapy; use of essential oils; carbon dioxide laser; granulocyte and macrophage colony stimulating factor; administration of pentoxifylline; and use of tamoxifen. Totally innovative assays were also found, based on the use of topical sodium chlorite; β -glucan; oral fluconazole and topical paromomycin. **Final considerations:** Although neglected, Leishmaniasis has a great impact on society. Nevertheless, first-line drugs for treating the disease are still the cause of many side effects, which ends up generating poor adherence to treatment. However, the new therapies studied have been shown to be effective, with reduced side effects and greater adherence to treatment.

KEYWORDS: Leishmaniasis. Therapeutics. Neglected Diseases.



INTRODUÇÃO

A Leishmaniose é uma doença infecciosa de importante prevalência no mundo, que tem relação com insalubridade e países de baixa renda, sendo dividida em dois tipos: Leishmaniose Visceral (LV) e Leishmaniose Cutânea (LC). Independentemente do tipo, ela é causada pelo parasita do gênero *Leishmania* e o seu vetor biológico são os flebotomíneos¹.

Uma vez que a terapêutica vigente possui problemas como a baixa adesão devido aos efeitos colaterais¹, estudos têm buscado, por exemplo, associações medicamentosas como forma de alternativa para o tratamento das leishmanioses. O uso de miltefosina e pentoxifilina (PTX), termoterapia por radiofrequência, a utilização de paromomicina tópica, terapias alternativas como crioterapia com o óleo essencial de excelsa, miltefosina oral combinada a fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), miltefosina oral combinada a GM-CSF, injeções intralesionais de estibogluconato de sódio e alopurinol, além da administração de dose única de AmBisome foram descritas no resumo. Evidenciou-se, também, a associação de miltefosina e paromomicina, combinação de AmBisome e miltefosina e diferentes esquemas com medicações já consolidadas para LC. Além disso, fármacos imunossupressores como PTX e combinações de tamoxifeno e antimoniato de meglumina (AM) e novas formas de aplicação de AM foram analisados^{1,2}. Entre todas as possibilidades de novas terapias avaliadas foi feita uma discussão em relação à sua viabilidade, os efeitos colaterais e a eficácia de cada uma delas.

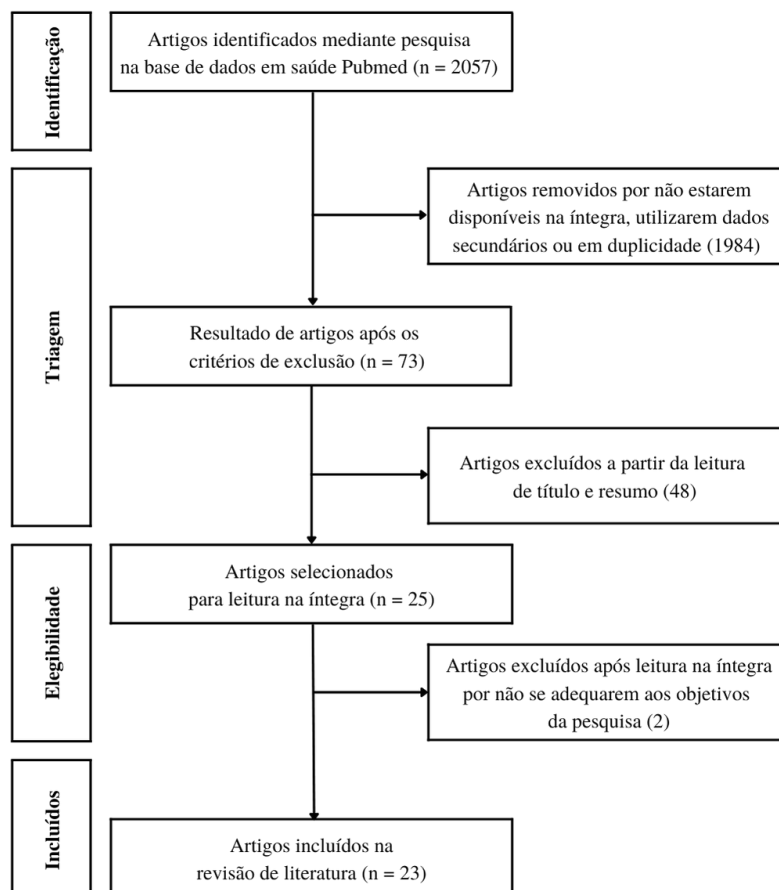
DESENVOLVIMENTO

Trata-se de uma revisão de literatura na base de dados em saúde PubMed. Foram apurados artigos publicados desde 2017. Os descritores e os operadores booleanos utilizados para a busca foram: "*Leishmaniasis*" and "*Clinical Protocols or Treatment Outcome or Therapeutics*". Os estudos foram selecionados independentemente por seis pesquisadores.

A partir dos descritores utilizados e do período delimitado foram identificados 2057 artigos. Para a seleção dos materiais aplicaram-se critérios de exclusão: artigos não disponíveis na íntegra, materiais que utilizaram dados secundários e estudos em duplicidade, sendo encontrados 73 resultados. Com posterior apuração por meio da leitura de títulos e resumos, tendo enfoque nas novas abordagens terapêuticas da leishmaniose, 25 documentos foram selecionados. Por último, realizou-se a leitura dos artigos na íntegra, seguindo os critérios de inclusão para a seleção: estudos originais com dados primários, disponíveis na íntegra, nos idiomas espanhol, inglês e português, publicados nos últimos cinco anos. Após este refinamento, 23 estudos se adequaram aos objetivos da presente revisão (Figura 1).



Figura 1: Organograma da metodologia



Fonte: De autoria própria, 2022.

DESENVOLVIMENTO

A terapêutica atual da Leishmaniose Tegumentar (LT) faz uso de antimoniais pentavalentes (SbV), que são medicamentos caros, administrados por via endovenosa e dolorosos. Este tratamento pode causar efeitos colaterais, como toxicidade cardiológica e hepática, o que influencia negativamente na adesão ao tratamento^{2,3}. Ainda, tem-se observado resistência a esse tratamento de primeira linha. Com isso, em áreas endêmicas alteraram a intervenção para anfotericina B e miltefosina, que, apesar de representarem uma terapia de maior custo, estão relacionadas a menores efeitos adversos e relutância³.

Sabe-se que os protozoários da Leishmaniose se replicam no interior das células de defesa, em especial nos macrófagos. Por isso, novas técnicas terapêuticas procuram aperfeiçoar a função antimicrobiana desse tipo celular. Nesse sentido, a utilização do β -glucano pode potencializar a ação de citocinas necessárias no processo de eliminação do protozoário, como a interleucina 1 (IL-1) e a interleucina 32 (IL-32)³.

Novos ensaios buscam, também, a associação de medicamentos existentes como alternativa terapêutica. Em um deles, obtiveram bons resultados na combinação oral de miltefosina e PTX com



efeitos semelhantes à associação de AM e PTX, mas com redução dos efeitos colaterais e consequente aumento na adesão ao tratamento².

A combinação oral de miltefosina e PTX atua impulsionando a via Th1, que estimula a fagocitose do parasita. Nota-se que é necessária essa associação medicamentosa por terem relatos frequentes de resistência no uso isolado de miltefosina¹. Todavia, deve-se atentar ao fato de que a resposta Th1 de forma exacerbada pode ocasionar um pior prognóstico, com dano tecidual intenso¹. Em contrapartida, foi visto que o uso isolado da miltefosina em dosagens elevadas nas crianças com LV na África Ocidental resultou em 90% de cura. Entre as crianças observaram 19 efeitos colaterais, os quais não levaram a desistência terapêutica⁴.

Outra alternativa de terapia segura e eficaz para as áreas endêmicas para LT é a termoterapia realizada por meio da radiofrequência. Caracteriza-se por baixo custo e por não ser invasiva, sendo necessária apenas uma intervenção no hospital, diferentemente, por exemplo, do estibogluconato de sódio, no qual se envolve múltiplas doses e maiores gastos⁵.

Além disso, outro estudo randomizado avaliou a introdução do medicamento Paromomicina isolada em um veículo hidrofóbico de uso tópico como alternativa para o tratamento de LT, visando aumentar sua penetrabilidade e infiltração na mucosa, mantendo alta tolerabilidade. Isso, tendo em vista que oferece custos-benefícios mais seguros. O uso da paromomicina tópica é uma possibilidade de tratamento na qual foi observada uma taxa de cura em 80% dos indivíduos. Os efeitos colaterais notados foram prurido, dermatite leve a moderada e dor, ou seja, são brandos em relação às implicações da terapia convencional. Com isso, o uso dessa pomada tem potencial para o tratamento efetivo da doença⁶.

Em outro estudo, de coorte observacional prospectivo, desenvolvido em Quetta, no Paquistão, uma única coorte de pacientes foi tratada com um dispositivo de termoterapia de cristalização exotérmica portátil para LC e acompanhada por seis meses. Cinquenta e seis pacientes com confirmação parasitológica de LC causada por *Leishmania tropica* foram inscritos na pesquisa, porém o estudo foi suspenso dois meses após o seu início por evidenciar alta taxa de falha. Dessa forma, mais pesquisas devem ser feitas para identificar a terapêutica com melhor custo e eficácia para *L. tropica*⁷.

No campo da medicina alternativa/complementar se avança combinação da crioterapia com o óleo essencial de *Bertholletia excelsa*, na qual eleva a taxa de cura da LT, além de diminuir a duração do tratamento. O óleo essencial de excelsa possui diversos compostos com comprovados efeitos anti-inflamatórios, anti-toxicidade e cicatrizante. Ademais, existem algumas evidências que mostram que esta planta tem atividades anti-leishmania em estudos *in vitro* e *in vivo*. Assim, o resultado deste estudo demonstra uma boa eficácia do óleo essencial de *Bertholletia excelsa* em base creme a 5%, combinado com a crioterapia para o tratamento da LT, por serem produtos de fácil disponibilidade e segurança⁸.

Um ensaio randomizado controlado por placebo realizado em 150 pacientes com LT na Amazônia brasileira comparou a eficácia da combinação de miltefosina oral com GM-CSF em relação



ao placebo tópico associado com miltefosina ou AM. Entretanto, o resultado do estudo não mostrou diferenças significativas na resposta terapêutica entre esses grupos⁹.

A terapia de LT com injeções intralesionais de estibogluconato de sódio 1-5mL, além do uso do alopurinol, também foi proposta. Os pacientes que participaram do estudo de controle randomizados foram divididos em dois grupos: o primeiro recebeu as injeções intralesionais duas vezes por semana e a quantidade de medicamento era dependente do tamanho da lesão, já o segundo grupo recebeu terapia combinada de alopurinol oral na dose prescrita de 20 mg/kg/dia com o estibogluconato de sódio de 1 a 5 mL, conforme as recomendações citadas. Concluiu-se que tal terapia combinada reduziu o tempo necessário para diminuição das lesões e ocasionou a cura completa dos quadros¹⁰.

Nenhum dos tratamentos usuais para a LC aborda as cicatrizes pós-inflamatórias atróficas hipo ou hiperpigmentadas desfigurantes, muitas vezes permanentes, com frequentes sequelas psicossociais. Um estudo prospectivo foi realizado em Israel para comparar o número de tratamentos necessários, a dor associada, o resultado estético final e a eficácia do laser fracionado de dióxido de carbono (CO₂) seguido da aplicação tópica de estibogluconato de sódio (grupo de estudo) em comparação à injeções intralesionais de estibogluconato de sódio (grupo controle). Vinte pacientes, com várias lesões e previamente diagnosticados para LC foram elencados de forma aleatória nos grupos. Com exceção de um único paciente, retirado do estudo porque as lesões não responderam a nenhuma das terapêuticas, todos os outros pacientes foram completamente curados. O número de tratamentos necessários não apresentou diferença significativa, a dor associada no grupo de estudo foi 43% menor do que no grupo controle e o resultado estético final foi considerado superior com o laser fracionado de CO₂ seguido de aplicação tópica de estibogluconato de sódio¹¹.

O tratamento com estibogluconato de sódio nem sempre é eficiente, o que representa um grande desafio para a LC. No Sri Lanka, duas alternativas de terapia foram utilizadas em um ensaio clínico randomizado de prova de princípio com dois braços de intervenção: terapia de calor induzida por radiofrequência e termoterapia de cristalização exotérmica portátil. Quarenta pacientes, após falha de tratamento com estibogluconato de sódio, foram distribuídos em dois grupos, cada qual como uma das terapias supracitadas. A taxa de cura inicial foi calculada no dia 90 e a taxa de cura final no dia 180 após o início do tratamento. O grupo que recebeu a terapia de calor induzida por radiofrequência teve as seguintes taxas, respectivamente: 100% (20/20) e 95% (19/20), com recidiva em um paciente. Já o grupo em termoterapia de cristalização exotérmica portátil teve 80% de taxa de cura inicial e final (16/20), sem recidivas e com a exclusão de um paciente que abandonou o tratamento. Assim, os autores concluíram que ambas as modalidades de termoterapia são bem-sucedidas e seguras em casos complicados de LC sem eficácia da terapêutica convencional¹².

Um estudo não randomizado realizado na Índia analisou pacientes acometidos com LV, no qual foram comparadas as eficácias de uma dose única de AmBisome (anfotericina B) ou da miltefosina e paromomicina administradas em conjunto e, por fim, AmBisome e miltefosina concomitantes. Apesar desse estudo ter sido limitado, às administrações medicamentosas propostas se mostraram seguras e



de alta eficácia, todas com mais de 90% de taxa de cura final. Tais abordagens terapêuticas se mostraram tão eficazes que passaram a ser parte do programa de eliminação da Leishmaniose pelo governo indiano¹³.

De uma maneira consoante,, em outro estudo na Índia a combinação terapêutica de anfotericina B lipossomal e miltefosina de curta duração mostrou maior eficácia e menor toxicidade na LV em comparação à monoterapia com miltefosina¹⁴.

Um estudo feito com pacientes portadores de LV na África Oriental apurou as diferenças na cinética da neopterina (marcador de ativação de macrófagos) entre os regimes de tratamento em pacientes tratados com monoterapia com miltefosina ou miltefosina em combinação com anfotericina B lipossomal (L-AMB), o qual demonstra que a L-AMB reforça e amplifica positivamente as reações imunes já persistentes¹⁵.

Em outro estudo randomizado e duplo-cego realizado com 10 pacientes na Bahia, Brasil, os pesquisadores demonstraram a eficácia da administração de PTX com SbV para o tratamento alternativo para LC refratária. Dados da pesquisa evidenciam que esta abordagem terapêutica atua na redução das células CD68⁺ e TNF- α , o que gera uma modulação mais eficiente da resposta inflamatória, tornando mais rápido o processo de cicatrização¹⁶.

Outra terapia combinada que apresentou eficácia para o tratamento da LC é a coadministração de tamoxifeno e AM. A conclusão foi alcançada em um estudo piloto sobre o uso de tamoxifeno (via oral e tópica) no tratamento da Leishmaniose humana, o qual demonstrou que essa associação ajuda a promover uma epitelização completa das lesões¹⁷.

No estado do Amazonas, norte do Brasil, área endêmica de leishmaniose (*Leishmania guyanensis*), um ensaio clínico foi projetado para tratar homens adultos com Leishmaniose Cutânea Localizada (LCL). Visto que as atuais opções terapêuticas para LCL causada por *L. guyanensis* apresentam baixas taxas de cura com um alto risco de efeitos adversos indesejados, o fluconazol oral foi escolhido como opção potencial para o tratamento. Vinte pacientes foram tratados diariamente por 30 dias com 450 mg do fármaco. A cura definitiva foi documentada em apenas 5% (n = 1) dos casos e 95% (n = 19) dos pacientes foram considerados falhas de tratamento. Os autores concluíram que o medicamento não é eficaz contra a LCL em adultos infectados por *L. guyanensis*¹⁸.

Na Colômbia, um estudo piloto avaliou a eficiência do uso tópico de anfotericina B intravenosa para a LC. Esse medicamento tem sido extensivamente usado na sua forma oral para o tratamento da LV e surge como uma opção de tratamento para a LC, uma vez que os medicamentos de primeira linha na Colômbia são os SbV, que apresentam problemas de toxicidade, adesão, custo e disponibilidade. O tratamento tópico se mostrou tão eficaz quanto à terapia sistêmica e ofereceu vantagens significativas sobre a mesma, que incluem a administração mais fácil, menos efeitos adversos e maior custo-benefício¹⁹.

Um ensaio clínico conduzido no Irã avaliou o efeito do clorito de sódio (NaClO₂) 0,09% tópico, como terapia de último recurso para leishmaniose cutânea lupóide. Vinte pacientes com diagnóstico



de LC sem resposta aos tratamentos convencionais foram instruídos a administrar NaClO_2 em creme básico anfifílico duas vezes ao dia por pelo menos seis semanas em casa. Os pacientes sem sinais de melhora no período estipulado eram considerados não responsivos, os demais seriam acompanhados até que terminassem o tratamento. Após 12 semanas, 45% apresentaram resposta completa, sendo que em dois destes houve sinais de recorrência após três meses, outros dois manifestaram sinais de recidiva em 12 meses de seguimento e um perdeu o acompanhamento. Os quatro pacientes restantes permaneceram curados. Então, uma vez que a terapêutica consiste em uma monoterapia não invasiva, segura e indolor para tratar lesões complicadas de leishmaniose cutânea lupóide, evidencia-se a necessidade de ser melhorada com novas pesquisas²⁰.

Além da associação terapêutica, novas formas de utilização de medicações já conhecidas têm se mostrado promissoras. Um estudo realizado pela instituição Fiocruz propôs a utilização de diferentes esquemas de tratamento com AM. Os pacientes foram divididos em três grupos: o primeiro recebeu uma dose intramuscular de 10-20 mg/kg/dia por 20 dias, o tratamento padrão; o segundo grupo recebeu a dose intramuscular de 5 mg/kg/dia por 30 dias e, o último, injeções subcutâneas nas lesões. O regime padrão se mostrou mais eficaz, com 95,3% de taxa de cura, entretanto possui maior taxa de eventos adversos e de interrupções de tratamento. Já os grupos dois e três, apesar de possuírem eficácia entre 75% e 85%, apresentaram menores taxas de abandono ao tratamento²¹.

Em grandes áreas endêmicas do Irã, também foram avaliadas novas formas no uso de AM. Um esquema de injeção local foi efetuado nas feridas de pacientes com LC causada pelo protozoário *L. tropica*. A aplicação foi feita uma vez na semana em um grupo de pacientes e duas vezes na semana em outro grupo. Nos dois conjuntos de pacientes foi notória a cicatrização e epitelização das feridas. No grupo em que a aplicação foi feita duas vezes por semana, houve uma reparação em 1,3% a mais em comparação ao grupo que recebeu a injeção uma vez na semana. A relevância deste estudo está na maior adesão do paciente que fez uso do tratamento local por causarem poucas reações indesejadas. No Brasil, essa infiltração intralesional de AM também foi feita sob estudo e evidenciou que não há superioridade comparada ao tratamento sistêmico, mas traz menores efeitos colaterais^{22,23}.

Os trabalhos descritos demonstram que existem possibilidades terapêuticas em relação ao tratamento atual. Essas possibilidades são variadas e tem como principais vantagens o menor efeito colateral e serem alternativas em casos de falha terapêutica prévia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As Leishmanioses são doenças extremamente negligenciadas, mesmo sendo causadoras de vários distúrbios sociais e hemodinâmicos na sociedade. Diante da sua terapêutica, os fármacos de primeira linha são os antimoniais, porém eles acarretam diversos efeitos colaterais, são dolorosos e precisam de tratamento ambulatorial, contribuindo para uma má adesão ao tratamento. Nessa perspectiva, este presente estudo teve como objetivo demonstrar novas abordagens terapêuticas para essa doença, as quais evidenciaram ser em alguns casos mais eficazes, seguras, com ampla cobertura, associadas a poucos efeitos adversos e baixas taxas de recidiva. Portanto, conclui-se que elas



possuem grande potencial de uso no tratamento das leishmanioses e devem ser cada vez mais estimuladas e discutidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RIBEIRO, Camila Sampaio et al. Cellular infiltrate in cutaneous leishmaniasis lesions and therapeutic outcome. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, p. 544-550, 2021.
2. MARTINS, Sofia Sales et al. A Pilot Randomized Clinical Trial: Oral Miltefosine and Pentavalent Antimonials Associated With Pentoxifylline for the Treatment of American Tegumentary Leishmaniasis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 582, 2021.
3. DOS SANTOS, Jéssica Cristina et al. β -glucan-induced trained immunity protects against *Leishmania braziliensis* infection: A crucial role for IL-32. **Cell reports**, v. 28, n. 10, p. 2659-2672, 2019.
4. MBUI, Jane et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of an allometric miltefosine regimen for the treatment of visceral leishmaniasis in Eastern African children: an open-label, phase II clinical trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 68, n. 9, p. 1530-1538, 2019.
5. REFAI, Wardha F. et al. Efficacy, safety and cost-effectiveness of thermotherapy in the treatment of *Leishmania donovani*-induced cutaneous Leishmaniasis: a randomized controlled clinical trial. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 97, n. 4, p. 1120, 2017.
6. SOSA, Néstor et al. Topical paromomycin for New World cutaneous leishmaniasis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 5, p. e0007253, 2019.
7. KÄMINK, Suzette et al. Failure of an innovative low-cost, noninvasive thermotherapy device for treating cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Pakistan. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 101, n. 6, p. 1373, 2019.
8. PARVIZI, Mohammad Mahdi et al. Efficacy of cryotherapy plus topical *Juniperus excelsa* M. Bieb cream versus cryotherapy plus placebo in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: A triple-blind randomized controlled clinical trial. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 10, p. 0005957, 2017.
9. MENDES, Luciana et al. Association of miltefosine with granulocyte and macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon region: a randomized and controlled trial. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 103, p. 358-363, 2021.
10. UR RASHID, Haroon et al. Synergistic effect of oral allopurinol and intralesional sodium stibogluconate in the treatment of cutaneous leishmaniasis. **Journal of Ayub Medical College Abbottabad**, v. 32, n. 4, p. 558-561, 2020.
11. ARTZI, Ofir et al. Fractional ablative CO₂ laser followed by topical application of sodium stibogluconate for treatment of active cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled trial. **Acta dermato-venereologica**, v. 99, n. 1, p. 53-57, 2019.
12. SILVA, Hermali et al. Therapeutic response to thermotherapy in cutaneous leishmaniasis treatment failures for sodium stibogluconate: a randomized controlled proof of principle clinical trial. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 104, n. 3, p. 945, 2021.



13. GOYAL, Vishal et al. Field effectiveness of new visceral leishmaniasis regimens after 1 year following treatment within public health facilities in Bihar, India. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 13, n. 9, p. 0007726, 2019.
14. GOSWAMI, Rama Prosad et al. Combination therapy against Indian visceral Leishmaniasis with Liposomal Amphotericin B (FungisomeTM) and short-course miltefosine in comparison to miltefosine monotherapy. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 1, p. 308, 2020.
15. KIP, Anke E. et al. Macrophage activation marker neopterin: a candidate biomarker for treatment response and relapse in visceral leishmaniasis. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 8, p. 181, 2018.
16. DE FARIA, Daniela Rodrigues et al. In Situ Cellular Response Underlying Successful Treatment of Mucosal Leishmaniasis with a Combination of Pentavalent Antimonial and Pentoxifylline. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 101, n. 2, p. 392, 2019.
17. RAMALHO, Dario Brock et al. Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, 2018.



**MORTALIDADE POR MELANOMA MALIGNO DA PELE NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
ENTRE 2010 E 2019**

**MORTALITY FOR CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA IN THE STATE OF RIO GRANDE DO
SUL BETWEEN 2010 E 2019**

Letícia Moreira Cunha¹, Daniela Augustin Silveira², Renata dos Santos Rabello³

1 Acadêmica de Medicina na Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Passo Fundo.

2 Professora Mestra adjunta na Universidade Federal da Fronteira Sul - Campus Passo Fundo.
Médica Patologista.

3 Professora Doutora adjunta na Universidade Federal da Fronteira Sul - Campus Passo Fundo.
Médica Veterinária.

RESUMO

Introdução: O Brasil é um país cujas taxas de incidência e de prevalência de neoplasias malignas do tipo melanoma têm aumentado e devem continuar aumentando com o passar dos anos. O Rio Grande do Sul aparece como o estado com o maior número de óbitos por melanoma da Região Sul e do Brasil. Apesar disso, o estado ainda carece de estudos sobre o perfil sociodemográfico da mortalidade por esse tipo de câncer. **Desenvolvimento:** O estudo teve por objetivo caracterizar os óbitos por melanoma maligno da pele no Rio Grande do Sul, entre 2010 e 2019. Trata-se de um estudo observacional, ecológico, descritivo, de caráter exploratório, com abordagem quantitativa acerca da mortalidade por melanoma maligno da pele no Rio Grande do Sul, entre 2010 e 2019. O estado apresentou altos coeficientes de mortalidade. Os óbitos predominaram em indivíduos do sexo masculino, de pele branca, com mais de 60 anos, casados e com baixa escolaridade. As microrregiões que apresentaram os maiores coeficientes de mortalidade por melanoma localizam-se no norte do estado. **Considerações finais:** Foi possível identificar o perfil sociodemográfico da mortalidade por melanoma no estado e as microrregiões com as maiores taxas. Com isso, espera-se auxiliar no planejamento de políticas de prevenção e detecção precoce desse tipo de câncer.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias Cutâneas. Melanoma. Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Brazil is a country whose rates of incidence and prevalence of malignant neoplasms of the melanoma type have increased and should continue to increase over the years. Rio Grande do Sul appears as the state with the highest number of deaths from melanoma in the South Region and in Brazil. Despite this, the state still lacks studies on the sociodemographic profile of mortality from this type of cancer. **Development:** The study aimed to characterize deaths from malignant melanoma of the skin in Rio Grande do Sul, between 2010 and 2019. This is an observational, ecological, descriptive, exploratory study, with a quantitative approach on mortality from malignant skin melanoma in Rio Grande do Sul, between 2010 and 2019. The state had high mortality rates. Deaths predominated in males, white-skinned, over 60 years old, married and with low education. The microregions that presented the highest rates of melanoma mortality are located in the north of the state. **Final considerations:** It was possible to identify the sociodemographic profile of melanoma mortality in the state and the microregions with the highest rates. With this, it is expected to help in the planning of prevention policies and early detection of this type of cancer.

KEYWORDS: Skin Neoplasms. Melanoma. Mortality.

INTRODUÇÃO

O melanoma corresponde à malignidade dos melanócitos, a qual pode se manifestar na pele, nos olhos, nas orelhas, no trato gastrointestinal, nas leptomeninges e nas mucosas orais e genitais. Trata-se de um tumor com alta capacidade de criar metástases para qualquer órgão, sendo, então, um



dos mais perigosos¹. Esse tipo de câncer possui uma incidência de 15-25 por 100.000 habitantes e ocasiona 75% das mortes relacionadas ao câncer de pele. Cerca de 20% dos pacientes acometidos por essa doença maligna morrem². De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a estimativa para o ano de 2020 é de 8.450 casos novos, sendo a Região Sul a região com maior incidência desse tipo de câncer³.

Trata-se de um importante problema de saúde pública, com custos social, econômico e humano elevados⁴. Logo, a compreensão das tendências de mortalidade atribuídas ao melanoma é importante para auxiliar em intervenções de aconselhamento comportamental cujo intuito seja promover a prevenção do câncer de pele⁵. Dessa forma, os objetivos desse estudo foram os de calcular e analisar o coeficiente de mortalidade por melanoma maligno da pele no estado do Rio Grande do Sul, entre 2010 e 2019, descrever as características sociodemográficas das pessoas que foram a óbito por essa neoplasia e georreferenciar os óbitos por microrregião de saúde. Espera-se, com isso, fornecer dados epidemiológicos que auxiliem na prevenção desse tipo de câncer.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, ecológico, descritivo, de caráter exploratório, com abordagem quantitativa acerca da mortalidade por melanoma maligno da pele no estado do Rio Grande do Sul entre 2010 e 2019. O território rio-grandense está dividido em 35 microrregiões geográficas e apresenta em sua formação étnica a presença de descendentes de povos indígenas, negros e europeus^{6,7}.

Foram incluídos no estudo todos os registros de óbitos ocasionados por melanoma maligno da pele, categoria C43 da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), do Rio Grande do Sul e suas microrregiões no período de 2010 a 2019. Coletou-se dados referentes aos óbitos por melanoma maligno da pele por local de residência, analisando as seguintes variáveis: sexo, cor/raça, faixa etária, escolaridade e estado civil.

Para o cálculo do coeficiente de mortalidade por melanoma e do cálculo de mortalidade proporcional, utilizou-se como denominador as populações estimadas para cada ano utilizadas pelo Tribunal de Contas da União (TCU) – disponíveis no DATASUS. Realizou-se a análise estatística dos dados, compreendendo a frequência absoluta e relativa das variáveis categóricas. Foram criados mapas temáticos para identificar as microrregiões com os maiores coeficientes de mortalidade. Os dados foram mapeados utilizando o programa TerraView versão 4.2.2, Software de distribuição livre. A malha digital das microrregiões do Rio Grande do Sul foi obtida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Este estudo foi realizado de acordo com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde 466/12 e 510/2016 que regulamentam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil e o uso de dados secundários de acesso público, sendo assim, dispensou-se a análise ética do protocolo de estudo.



RESULTADOS

No estado do Rio Grande do Sul, no período de 2010 a 2019, foram notificados 2544 óbitos por melanoma maligno da pele. O ano com o maior número de notificações foi 2019, com 311 óbitos. As microrregiões que apresentaram uma maior concentração de óbitos foram: Porto Alegre (28,9%), Caxias do Sul (9%), Lajeado-Estrela (4,4%) e Passo Fundo (4%).

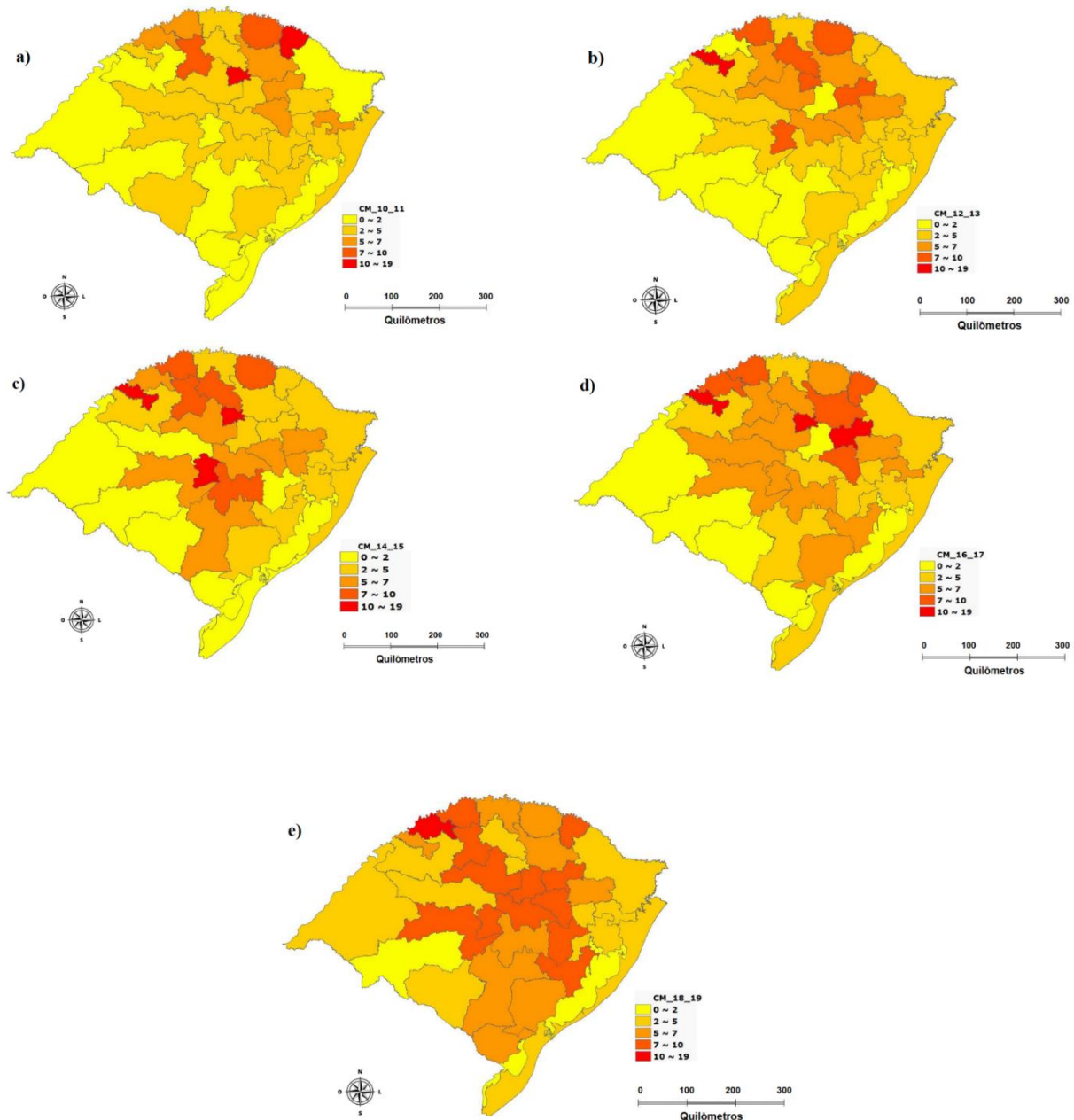
O coeficiente de mortalidade desse tipo de neoplasia em 2010 no estado foi de 1,96 óbitos por 100 mil habitantes; já no ano de 2019, foram descritos 2,73 óbitos por 100 mil habitantes, o que equivale a um aumento de 39,3%. No estado foram registrados 836.800 óbitos entre 2010 e 2019. Dessa forma, a mortalidade proporcional por melanoma maligno da pele foi de 0,3%. No ano de 2010 o melanoma foi a causa de 0,27% dos óbitos no estado; já em 2019 essa porcentagem passou para 0,35%, evidenciando uma tendência de elevação.

Do total de óbitos por melanoma maligno da pele, foram notificados 1.482 óbitos (58,3%) em pessoas do sexo masculino. A faixa etária com maior registro de óbitos foi a de 60-69 (21,9%). Os dados referentes à cor/raça evidenciaram que 94,4% dos casos de óbitos por melanoma ocorreram em pessoas de pele branca. Em relação ao estado civil, cerca de 1.290 dos óbitos (50,7%) ocorreram em indivíduos casados. Já no quesito escolaridade, o maior número de óbitos registrados foi em pessoas com 4-7 anos de estudo (25,7%).

Realizou-se a análise espaço-temporal da mortalidade por melanoma no estado por meio da construção de mapas temáticos para os biênios 2010-2011, 2012-2013, 2014-2015, 2016-2017, 2018-2019 (Figura 3). No primeiro biênio, as microrregiões que registraram os maiores coeficientes de mortalidade por essa neoplasia foram Sananduva (18,16 óbitos por 100 mil habitantes), Não-Me-Toque (16,56), Ijuí (9,23) e Erechim (8,03). No segundo biênio (2012-2013), a microrregião com o maior coeficiente de mortalidade foi Cerro Largo (13,53 óbitos por 100 mil habitantes), seguida por Não-Me-Toque (9,28), Guaporé (8,37), Três Passos (8,27) e Restinga Seca (7,84).

Já nos anos 2014-2015, as cinco microrregiões que apresentaram os maiores coeficientes foram Não-Me-Toque (13,63 óbitos por 100 mil habitantes), Restinga Seca (12,37) Cerro Largo (11,87), Ijuí (9,9) e Três Passos (8,16). No quarto biênio (2016-2017), Não-Me-Toque foi a microrregião com o maior coeficiente de mortalidade por melanoma, com 18,09 óbitos por 100 mil habitantes, seguida por Guaporé (10,98), Cerro Largo (10,42), Sananduva (9,63) e Três Passos (8,18). No último biênio analisado (2018-2019), as microrregiões com os maiores coeficientes de mortalidade foram Santa Rosa (10,81 óbitos por 100 mil habitantes), Sananduva (9,93), Restinga Seca (9,66) Guaporé (9,3) e Cruz Alta (8,73).

Figura 1 - Coeficiente de mortalidade por melanoma maligno da pele no RS (por 100 mil habitantes), apresentado por biênio: a) 2010-2011; b) 2012-2013; c) 2014-2015; d) 2016-2017; e) 2018-2019.



Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

DISCUSSÃO

O presente estudo permitiu caracterizar os óbitos por melanoma maligno da pele no Rio Grande do Sul, entre 2010 e 2019, através de dados do SIM. Os resultados encontrados evidenciaram um alto coeficiente de mortalidade por essa neoplasia no estado, com 2,37 óbitos por 100.000



habitantes em 2019, quando comparados a dados nacionais (0,9 por 100.000 habitantes para os homens e 0,53 por 100.000 para as mulheres no ano de 2014)⁵.

Quanto à mortalidade por melanoma no Brasil em 2019, a região Norte apresentou 0,30 óbitos por 100.000 habitantes, o Nordeste 0,54/100.000, o Sudeste 0,96/100.000, o Centro-Oeste 0,75/100.000 e a região Sul 2,14/100.000 habitantes^{8,9}. Desse modo, o Sul do país desponta como a região com o maior coeficiente de mortalidade por melanoma. Dessa região, o Rio Grande do Sul é o estado com o maior percentual de óbitos por essa neoplasia¹⁰ e apresentou no ano de 2019, de acordo com os resultados do nosso estudo, um coeficiente de mortalidade superior até mesmo ao da região Sul no mesmo período.

Em relação às taxas mundiais, no ano de 2015 o melanoma foi responsável por 59.782 mortes globais, com uma taxa padronizada por idade de uma morte por 100.000 pessoas. As cinco regiões com as maiores taxas de mortalidade foram Australásia (6 por 100.000 habitantes), América do Norte, Europa Oriental, Europa Central e Europa Ocidental com 2 óbitos por 100.000 habitantes¹¹. Os dados encontrados no presente estudo mostram que os coeficientes de mortalidade por melanoma maligno da pele no Rio Grande do Sul são maiores do que a taxa de mortalidade global por essa neoplasia; apresentando microrregiões com valores, como os de Sananduva (18,6 óbitos por 100 mil habitantes no biênio 2010-2011) e Não-Me-Toque (18,09 no biênio 2014-2015), muito superiores aos da Australásia - região com maior taxa de mortalidade mundial¹¹.

Ao contrário do que mostram os resultados desse estudo, como o aumento de 39,3% dos óbitos por 100.000 habitantes de 2010 para 2019, uma pesquisa sobre a epidemiologia mundial do melanoma evidenciou que as taxas de mortalidade do melanoma se estabilizaram desde o início da década de 1990 na Austrália, nos EUA e em alguns países europeus; com exceção dos homens com mais de 45 anos, os quais apresentaram um aumento superior a 70% nas taxas de mortalidade¹². As possíveis causas dessa estabilidade seriam o rastreamento expandido da pele e a detecção de tumores biologicamente menos agressivos¹³. Dessa forma, o aumento do coeficiente de mortalidade por melanoma encontrado em nosso estudo aponta para a necessidade de estabelecer políticas de saúde no estado mais eficazes de rastreamento da pele e, conseqüentemente, de detecção precoce.

No que diz respeito aos cânceres de pele, o melanoma representa somente 3% a 4% dos cânceres de pele no Brasil; entretanto, é o de maior gravidade por ser responsável por mais de 75% dos óbitos¹⁴. Tal aspecto é reforçado na análise do coeficiente de mortalidade proporcional, considerando que no ano de 2019 esse coeficiente para o melanoma no Rio Grande do Sul foi de 0,35%, enquanto para a neoplasia maligna da pele não melanoma foi de 0,19%^{8,9}. Vale ressaltar, ainda, que, conforme mostrado nos resultados, o coeficiente de mortalidade proporcional por melanoma acompanhou a tendência de elevação apresentada pelo coeficiente de mortalidade por melanoma no estado nos anos estudados.

No período analisado, houve predomínio dos óbitos no sexo masculino (58,3%). Esse resultado foi concordante com dados encontrados na literatura internacional e nacional. Um estudo feito na



Holanda mostrou que pacientes do sexo masculino carregavam quase o dobro do risco relativo de excesso de morrer de melanoma em comparação com as mulheres¹⁵. O sexo masculino também foi relatado como fator de risco para mortalidade por melanoma em estudo realizado no Brasil¹⁶, no município de Goiânia¹⁷ e na região Sul do Brasil¹⁰. As causas da vantagem de sobrevivência das mulheres, entretanto, não são totalmente claras; o diagnóstico mais precoce e a presença de tumores nas extremidades com evolução mais favorável, são fatores que explicam apenas parcialmente esse benefício na sobrevivência¹².

Quanto à cor da pele, os óbitos acometeram majoritariamente pessoas de pele branca (94,4%). A pigmentação clara da pele já é fator de risco bem conhecido para o melanoma¹². Estudos mostraram que a população branca tem um risco aproximadamente 10 vezes maior de desenvolver melanoma cutâneo do que a população negra, asiática ou hispânica¹⁸. Nesse sentido, o grande predomínio dos óbitos em pessoas de pele branca é um reflexo da elevada prevalência do melanoma nessa população em detrimento das de outra cor.

Em relação à faixa etária, a que apresentou maior número de óbitos foi a de 60-69 anos (21,9%). Esse dado corrobora os dados encontrados na literatura,^{16,12,19} os quais apontam que as taxas de mortalidade aumentaram cerca de 157% em homens com idade igual ou superior a 65 anos. A maior incidência e mortalidade nessa faixa etária é atribuída ao maior tempo de exposição à radiação ultravioleta dessas pessoas e ao fato do melanoma em idosos ter um comportamento biológico diferente em decorrência ou da biologia diferente ou dos mecanismos de defesa alterados¹². Os óbitos predominaram em indivíduos casados (50,7%) e com escolaridade de 4-7 anos de estudo (25,7%). Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo realizado no Brasil (no qual mais de 50% dos casos dos pacientes diagnosticados e tratados com melanoma cutâneo eram de pacientes com ensino fundamental incompleto)⁵ e em outro feito no estado de São Paulo, em que houve predomínio dos óbitos em indivíduos com parceiros (as) e com baixa escolaridade. O melhor prognóstico em pacientes com maior grau de escolaridade estaria associado ao maior conhecimento e acesso à informação dessas pessoas e, conseqüentemente, ao diagnóstico precoce²⁰.

Com isso, observou-se no estado elevados coeficientes de mortalidade com predomínio dos óbitos em indivíduos do sexo masculino, de pele branca, na faixa etária de 60-69 anos, casados e com 4-7 anos de estudo. Os altos índices de prevalência de melanoma no Rio Grande do Sul associados aos elevados coeficientes de mortalidade podem ser atribuídos, dentre outras razões, à estruturação e práticas habituais dessa população. O estado apresenta uma grande proporção de caucasianos em sua composição étnica, devido à intensa imigração especialmente da Europa Central. Muitos dos imigrantes europeus que se fixaram no país voltaram-se para o trabalho rural, estando sujeitos, dessa forma, à exposição solar continuada. Além disso, os estados do Rio Grande do Sul e de Santa Catarina estão localizados entre os paralelos 26º e 31º; entre esses paralelos encontra-se considerável parte do território australiano, onde são registrados os mais elevados índices de incidência e prevalência do



melanoma no mundo. Dessa forma, a composição fenotípica, as atividades laborais e a localização geográfica auxiliam na melhor compreensão das altas taxas de melanoma no estado^{10,21}.

No que diz respeito à análise espacial da mortalidade por melanoma no estado, a carência de estudos similares dificulta a comparação. Nos cinco biênios estudados, a microrregião de Não-Me-Toque esteve em 4 deles dentre as cinco microrregiões com os maiores coeficientes de mortalidade – chegando a ser a microrregião com o maior coeficiente do estado no biênio 2016-2017, com 18,09 óbitos por 100 mil habitantes.

Já a microrregião de Sananduva apareceu dentre as 5 microrregiões com maiores coeficientes em 3 dos 5 biênios estudados e foi a microrregião que apresentou o maior coeficiente de mortalidade encontrado em todo o estudo (18,16 óbitos por 100 mil habitantes no biênio 2010-2011); entretanto, apresentou tendência de queda das taxas, pois no biênio de 2018-2019 seu coeficiente de mortalidade foi de 9,93. Guaporé, Cerro-Largo, Três Passos e Restinga Seca também apareceram em três dos 5 biênios dentre as 5 microrregiões com os maiores coeficientes de mortalidade por melanoma. Todas as microrregiões citadas acima se localizam no norte do estado e na mesorregião Noroeste Rio-grandense, com exceção de Guaporé que faz parte da mesorregião Nordeste Rio-grandense. A região norte do estado foi colonizada por imigrantes alemães e italianos; o Nordeste apresenta forte industrialização e concentrações urbanas, com crescimento também do setor de turismo, já o Noroeste se desenvolveu inicialmente com uma economia voltada para a agricultura diversificada - a qual foi cedendo espaço posteriormente para as lavouras mecanizadas²².

Não-Me-Toque, microrregião que mais apareceu dentre as com maiores coeficientes de mortalidade por melanoma nos biênios estudados, é considerada o berço da imigração holandesa no Rio Grande do Sul e carrega o título de “Capital Nacional da Agricultura de Precisão”²³. Esses resultados concordam com os encontrados em um estudo sobre a mortalidade por melanoma cutâneo na região sul do Brasil, que apontou que os maiores coeficientes ocorreram em microrregiões localizadas no norte do Rio Grande do Sul¹⁰. Dessa forma, somando essas informações com as já mencionadas anteriormente, observou-se que os maiores índices de mortalidade por melanoma foram localizados em microrregiões com histórico de forte imigração europeia (contribuindo para o fenótipo de pele clara) e de atividades voltadas para a agricultura (sujeita à maior exposição solar).

Entretanto, ao longo dos anos estudados observou-se o avanço da mortalidade pelo território, que deixou de se concentrar somente na região norte do estado e passou a atingir taxas maiores em outras regiões. Isso pode ser um reflexo do aumento constante da incidência de melanoma observado em nível internacional e nacional; presume-se que esse aumento esteja relacionado às mudanças de comportamento recreativo e exposição ao sol^{12,24}. Projeções da mortalidade por melanoma no Brasil apontam aumentos no número de óbitos para todas as regiões brasileiras²⁴ e isso pode ser visto dentro de cada estado, por meio da elevação das taxas de mortalidade em microrregiões que antes não apresentavam valores tão expressivos, como é o caso do Rio Grande do Sul. Além disso, outra



hipótese levantada é a de que pode ter ocorrido melhora no processo de notificações tanto dos casos novos quanto dos óbitos por essa neoplasia nas microrregiões localizadas no sul do estado.

Como limitações desse estudo, podemos citar a possibilidade de preenchimento incorreto das declarações de óbito, tanto em relação ao diagnóstico quanto ao endereço de residência e demais variáveis; bem como a ausência de variáveis importantes para avaliação completa do comportamento do tumor, a exemplo do estadiamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Rio Grande do Sul apresentou altos coeficientes de mortalidade por melanoma maligno da pele no período em questão, com valores superiores aos nacionais e até mesmo internacionais. Os óbitos predominaram em indivíduos do sexo masculino, de pele branca, com mais de 60 anos, casados e com baixa escolaridade. As microrregiões que apresentaram os maiores coeficientes de mortalidade por melanoma localizam-se no norte do estado, principalmente na mesorregião Noroeste Rio-grandense. Entretanto, observou-se nos anos analisados avanço da mortalidade para a região sul do estado. Espera-se que as descobertas obtidas nesse estudo sirvam de auxílio aos serviços de saúde no desenvolvimento de programas de prevenção e detecção precoce, com o objetivo de diminuir a incidência e as mortes relacionadas a esse tipo de câncer.

REFERÊNCIAS

1. BOLOGNIA, Jean; JORIZZO, Joseph; SCHAFFER, Julie. Melanoma. In: GARBE, Claus; BAUER, Jurgen. Tratado de Dermatologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 1885- 1914.
2. SCHADENDORF, Dirk; HAUSCHILD, Axel. Melanoma—the run of success continues. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 11, n. 2, p. 75-76, 2014.
3. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
4. TRIPP, Mary K.; WATSON, Meg; BALK, Sophie J.; SWETTER, Susan M.; GERSHENWALD, Jeffrey E.. State of the science on prevention and screening to reduce melanoma incidence and mortality: the time is now. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 66, n. 6, p. 460-480, 2016.
5. MELO, Andréia C. de; WAINSTEIN, Alberto J.A.; BUZAID, Antonio C.; THULER, Luiz C.s.. Melanoma signature in Brazil: epidemiology, incidence, mortality, and trend lessons from a continental mixed population country in the past 15 years. **Melanoma Research**, v. 28, n. 6, p. 629-636, dez. 2018.
6. Características Gerais. Disponível em: <<https://atlassocioeconomico.rs.gov.br/caracteristicas-gerais>>.
7. ROVANI, Franciele Francisca; WERLANG, Mauro; CASSOL, Roberto. Microrregiões geográficas do Rio Grande do Sul: uma caracterização econômica a partir do modelo de Weaver. **Disciplinarum Scientia - Ciências Humanas**, v.9, n.1, p. 111-20, 2008.
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. TabNet Win32 3.0: Mortalidade-Brasil. 2017. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

9. WIN32, TabNet. 3.0: População Residente no Brasil: Censo 2010. **Datasus. gov. br**, 2021. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popuf.def>>.
10. FERREIRA, Flávia Regina; NASCIMENTO, Luiz Fernando Costa. Mortalidade por melanoma cutâneo na Região Sul do Brasil, sob enfoque espacial. **An Bras Dermatol**, v. 91, n.4, p.437-41, 2016.
11. KARIMKHANI, C.; GREEN, A.C.; NIJSTEN, T.; WEINSTOCK, M.A.; DELLAVALLE, R.P.; NAGHAVI, M.; FITZMAURICE, C.. The global burden of melanoma: results from the global burden of disease study 2015. **British Journal Of Dermatology**, v. 177, n. 1, p. 134-140, 2017.
12. NIKOLAOU, V.; STRATIGOS, A.J.. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. **British Journal Of Dermatology**, v. 170, n. 1, p. 11-19, jan. 2014.
13. BONIOL, Mathieu; SALLIN, Judith; DORÉ, Jean-François. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. **Cancer**, v. 94, n. 6, p. 1902-1903, 2002.
14. WEIMANN, Ellem Tatiani de Souza; SILVINO, Thaísa Saddi Tannous; MATOS, Lissa Sabino; SIMIÃO, André Luiz; COSTA, Adilson. Delineamento epidemiológico dos casos de melanoma cutâneo atendidos em um hospital terciário de Campinas, São Paulo, Brasil. **Surg Cosmet Dermatol**, v. 6, n.3, p.262-6, 2014.
15. VRIES, E. de; NIJSTEN, T.e.C.; VISSER, O.; BASTIAANNET, E.; VAN HATTEM, S.; JANSSEN-HEIJNEN, M.L.; COEBERGH, J.-W.W.. Superior survival of females among 10 538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. **Annals Of Oncology**, v. 19, n. 3, p. 583-589, 2008.
16. MENDES, Gelcio Luiz Quintella. Melanoma cutâneo Invasivo: mortalidade no Brasil e sobrevida hospitalar em centro de referência oncológica no Rio de Janeiro. 2010. 72 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública e Meio Ambiente) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2010.
17. SORTINO-RACHOU, Ana Maria; CURADO, Maria Paula; LATORRE, Maria do Rosário Dias de Oliveira. Melanoma cutâneo: estudo de base populacional em goiânia, brasil, de 1988 a 2000. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 5, p. 449-455, 2006..
18. RASTRELLI, Marco; TROPEA, Saveria; ROSSI, Carlo Riccardo; ALAIBAC. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. **in vivo**, v.28, n.6, p.1005–11, 2014.
19. FLORES, Diego Amadori; CASANOVA, Pedro Henrique. Perfil Epidemiológico da Mortalidade por Melanoma Cutâneo no Estado de Santa Catarina entre 2005 e 2017. Monografia – Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó (SC), 2019.
20. MIRANDA, Veridiana de Paula Santos; FERREIRA, Flávia Regina; MEDEIROS, Andrea Paula Peneluppi de. Melanoma Cutâneo: perfil epidemiológico dos óbitos no estado de são paulo - brasil entre 2005 e 2014. **Journal Of The Portuguese Society Of Dermatology And Venereology**, v. 76, n. 4, p. 393-398, 2018.
21. MORENO, Marcelo; BATISTA, Fábio Roberto Bardemaker; BONETTI, Thaís Cristina. Sobrevida de Pacientes com Melanoma Cutâneo na Região Oeste de Santa Catarina, Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S.L.], v. 58, n. 4, p. 647-653, 2012.
22. Secretaria de Educação Profissional e Tecnológica. portal.mec.gov.br. Acessível em: <http://portal.mec.gov.br/setec/arquivos/pdf/indsocioeconRS.pdf>.
23. ibge.gov.br. 2020. Acessível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rs/nao-me-toque/historico>.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

24. SANTOS, Camila Alves dos; SOUZA, Dyego Leandro Bezerra. Melanoma mortality in Brazil: trends and projections (1998-2032). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 4, p. 1551-1561, abr. 2019.



O MANEJO DO DIABETES MELLITUS GESTACIONAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

THE MANAGEMENT OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN PRIMARY CARE: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Aluna Anna Júlia Zotarelli César¹; Aluna Bianca Brito Lima²; Aluna Camilla Queiroz Tosta Camelo³; Aluna Juliana Julien Salvarani Borges⁴; Aluna Laís Barbosa Flauzino⁵; Aluna Mariana Pereira Batista⁶; Orientadora Hellen Rodrigues Teixeira Silva Daameche⁷

1 Acadêmica do Curso de Medicina na Universidade de Rio Verde, Formosa, GO.

2 Acadêmica do Curso de Medicina na Universidade de Rio Verde, Formosa, GO.

3 Acadêmica do Curso de Medicina na Universidade de Rio Verde, Formosa, GO.

4 Acadêmica do Curso de Medicina na Universidade de Rio Verde, Formosa, GO. ⁵ Acadêmica do Curso de Medicina na Universidade de Rio Verde, Formosa, GO. ⁶ Acadêmica do Curso de Medicina na Universidade de Rio Verde, Formosa, GO.

7 Professora orientadora na Universidade de Rio Verde, Formosa, GO.

RESUMO

O Diabetes mellitus gestacional (DMG) é definido como um estado de intolerância a carboidratos resultando em hiperglicemia de níveis variáveis, com início ou diagnóstico durante a gravidez. Esse transtorno metabólico deve ser acompanhado na Atenção Primária por uma equipe multiprofissional que realize prevenção, detecção e manejo adequado para essa demanda a fim de garantir saúde materno-fetal. O objetivo do estudo foi identificar e reunir informações nas bibliografias disponíveis, sobre o manejo do DMG na atenção primária durante o pré-natal. Para tal, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, utilizando as bases de dados: Scielo, PubMed, LilacS e Medline, buscando estudos publicados de 2012 a 2022, resultando inicialmente em 97 artigos encontrados em português, inglês e espanhol. Assim, foram selecionados 19 artigos, de acordo com os critérios de elegibilidade da pesquisa. Por fim, concluiu-se que o manejo de gestantes com DMG na atenção primária é eficaz. Além disso, a análise de outras questões que podem estar associadas a DMG, também incluídas na literatura, fortaleceram o objetivo do estudo e embasaram ainda mais a discussão acerca da DMG e suas consequências, tanto para a mãe, quanto para o feto.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes gestacional. Atenção Primária à Saúde. Saúde Pública.

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as a state of carbohydrate intolerance that results in hyperglycemia of varying levels, with onset or diagnosis during pregnancy. This metabolic disorder must be monitored in Primary Care by a multiprofessional team that performs prevention, detection and adequate management for this demand in order to guarantee maternal-fetal health. The aim of the study was to identify and gather information from available bibliographies on the management of GDM in primary care during prenatal care. To this end, an integrative literature review was carried out, using the following databases: Scielo, PubMed, LilacS and Medline, searching for studies published from 2012 to 2022, initially resulting in 97 articles found in Portuguese, English and Spanish. Thus, 19 articles were selected, according to the research eligibility criteria. Finally, it was concluded that the management of pregnant women with GDM in primary care is effective. In addition, the analysis of other issues that may be associated with GDM, also included in the literature, strengthened the objective of the study and further supported the discussion about GDM and its consequences, both for the mother and the fetus.

KEYWORDS: Gestational diabetes. Primary Health Care. Public health.



INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus gestacional (DMG) de acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia¹ (2008) é definido como um estado de intolerância a carboidratos resultando em hiperglicemia de níveis variáveis, com início ou diagnóstico durante a gravidez. Esse transtorno metabólico deve ser acompanhado na Atenção Primária por uma equipe multiprofissional que realize prevenção, detecção e manejo correto para essa demanda a fim de garantir saúde materno-fetal.²

Segundo o Ministério da Saúde (2021), anualmente, 400 mil gestantes requerem atendimento especial devido à hiperglicemia. Diante disso, é importante considerar os riscos de malformações fetais, macrossomia, polidrâmnio e abortamentos.³

Dentro desse contexto, existem ainda as complicações maternas como pré-eclâmpsia e mortalidade que ressalta a importância do acompanhamento da gestante na atenção primária em conjunto com o encaminhamento ao pré-natal de alto risco.²

Diante do exposto, faz-se necessário novas produções científicas a respeito do manejo de DMG na atenção básica para auxiliar as tomadas de decisões dos profissionais de saúde em relação ao tema.

Portanto, o objetivo do estudo foi identificar e reunir informações nas bibliografias disponíveis, sobre o manejo do DMG na atenção primária durante o pré-natal.

DESENVOLVIMENTO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library), PubMed, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Medline. Os seguintes descritores foram utilizados: Diabetes Gestacional, Atenção Primária à Saúde e Saúde Pública. Para serem aplicados, esses descritores foram organizados nas estratégias de busca “Diabetes gestacional AND Atenção Primária à Saúde” e “Diabetes Gestacional AND Saúde Pública”.

A fim de ter acesso a maior número de informação, foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2012 e 2022, nos idiomas espanhol, inglês e português, que tratavam da Diabetes Gestacional em território nacional. Os artigos que não abordavam as gestantes com DMG na saúde pública, os artigos que não eram referentes ao Brasil e os artigos repetidos foram excluídos da pesquisa.

Após empregar as estratégias de busca, foram encontrados 97 artigos, sendo 11 na base de dados Scielo, 25 na PubMed, 7 da LilacS e 54 na Medline. Depois de aplicados os filtros, 78 artigos foram excluídos e 19 foram escolhidos para o presente estudo e estão representados em forma de fluxograma na Figura 1.

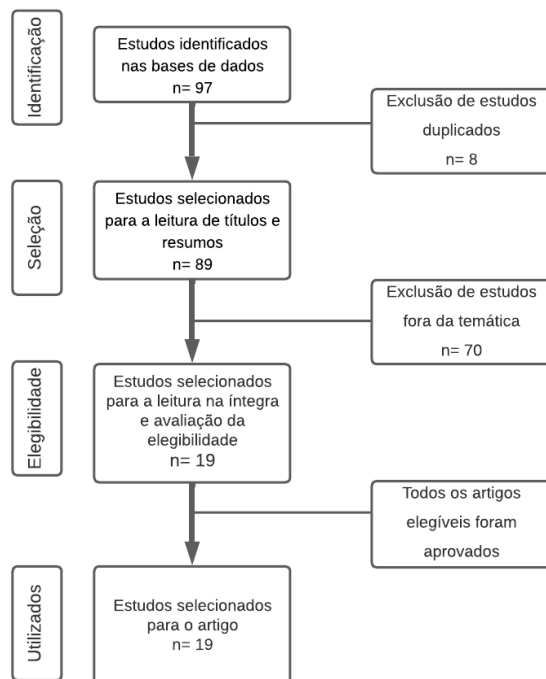


Figura 1. Fluxograma do levantamento do material bibliográfico em bases de dados em um total de 97 artigos- 2012 a 2022

Fonte: Próprios autores, 2022.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação à base de dados, dos 19 artigos selecionados, encontram-se: (n=1) na Medline, (n=2) no Lilacs, (n=11) no PubMed e (n=5) no Scielo, os quais abordam o manejo de gestantes com diabetes mellitus gestacional no contexto da atenção primária, no que se diz respeito ao cuidado com as gestantes e com o feto, fatores de riscos, custos assistenciais, medidas de prevenção. Além disso, os artigos apresentam diversas formas de melhorar o atendimento de pacientes com DMG na atenção primária.

Com base nos dados obtidos a partir da análise dos artigos selecionados, a maioria deles foram escritos na língua inglesa (n= 15), seguida do português (n= 3) e do espanhol (n=1). Quanto ao período de publicações, em 2021 teve (n=1) sendo mais recente, em 2020 (n=2), 2019 (n=2), 2018 (n=2), 2016 (n=3), 2015 (n=2), 2014 (n=2), 2013 (n=1) e 2012 (n=4), sendo 2012 o período com o maior número de artigos selecionados.

No quadro apresentado a seguir, pode-se verificar uma síntese dos artigos selecionados para esta revisão de literatura integrativa, segundo título, autor, ano de publicação, idioma, objetivo do estudo e conclusão.



Quadro 1: Síntese dos artigos selecionados, segundo título, autor, ano de publicação, idioma, objetivo do estudo e conclusão.

| Título | Autor/ Ano de publicação | Objetivo do estudo | Conclusão |
|--|---------------------------------|---|---|
| Gestational Diabetes in the Population Served by Brazilian Public Health Care. Prevalence and Risk Factors. | SANTOS, et al. 2020 | Avaliar a prevalência de diabetes mellitus gestacional, e dos principais fatores de risco associados, em população. | A prevalência de diabetes mellitus gestacional foi de 5,4% e que a idade e sobrepeso foram fatores preditivos para diabetes gestacional. |
| Comparative analysis between prevention and treatment costs for gestational diabetes mellitus in primary and tertiary health care in a city in Southern Brazil | REICHENBACH, et al. 2021 | Avaliar o contexto econômico em que se encontra o sistema público de saúde brasileiro. | Uma gestante com DMG apresenta um gasto 226,9% maior que de uma gestante saudável para o sistema de saúde e que um bom pré-natal na atenção primária reduziria esses custos. |
| Diagnosing and providing initial management for patients with Gestational Diabetes: What is the General Practitioner's experience | Green Alison, et al. 2020 | Explorar a experiência de Prática Geral (GP) do Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). | A experiência das GPs no diagnóstico inicial e manejo do DMG pode auxiliar na melhoria do acompanhamento do DMG. |
| Interrupting the Pathway from Gestational Diabetes Mellitus to Type 2 Diabetes: The Role of Primary Care. | McCloskey, et al. 2019 | Descrever fatores de saúde associados à probabilidade de obtenção de acompanhamento recomendado para prevenir ou mitigar o diabetes tipo 2 de início precoce após um parto complicado pelo diabetes mellitus gestacional (DMG). | O uso de serviços de atenção primária antes de uma gravidez complicada por DMG parece aumentar a probabilidade de vigilância pós-parto e cuidados preventivos e, assim, reduzir o risco de diabetes tipo 2 de início precoce não detectado. |



| | | | |
|---|---|--|--|
| TeleConduas: diabetes e gestação / TeleGuides: diabetes and gestation | Núcleo de Telessaúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2018 | Contribuir para a disseminação de conhecimentos e auxiliar os profissionais de saúde na conduta de pacientes com DMG no contexto da Atenção primária. | O estudo conclui a importância da disseminação de conhecimentos sobre a DMG, para promover um atendimento qualificado na atenção básica desde o início da gestação. |
| Reducing risk of type 2 diabetes after gestational diabetes: a qualitative study to explore the potential of technology in primary care | McMillan, et al. 2018 | Examinar a percepção das mulheres com DG para verificar como melhorar o suporte à atenção primária no pós-natal e o papel potencial da tecnologia na redução do risco de progressão para a diabetes mellitus tipo 2. | O estudo concluiu que uma abordagem mais personalizada para mulheres previamente diagnosticadas com DG pode ajudar a reduzir o risco de progressão para DM2. |
| Risks of Maternal Obesity in Pregnancy: A Case-control Study in a Portuguese Obstetrical Population | ALVES, Patrícia, et al. 2019 | Avaliar em que medida a obesidade influencia os desfechos maternos, obstétricos e neonatais em uma população obstétrica. | A obesidade está associada a maior risco de desfechos adversos na gravidez e neonatais. Este risco parece aumentar progressivamente com o aumento do IMC. |
| Criterios diagnósticos y efectividad de intervenciones para el manejo de diabetes gestacional | Trujillo, Janet, et al. 2016 | Abordar os diferentes exames e critérios diagnósticos, juntamente com a eficácia no manejo de mulheres diagnosticadas com diabetes mellitus gestacional. | O tratamento da diabetes gestacional é eficaz na redução de um recém-nascido grande para idade gestacional, hipertensivos da gravidez, distocia de ombro. |
| Glycosylated haemoglobin for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. | Khalafallah, et al. 2016 | Avaliar a utilidade da HbA1c quando utilizada como ferramenta de triagem na gravidez para diabetes mellitus gestacional. | Gestantes com HbA1c $\geq 5,4\%$ (36 mmol/mol) devem realizar um TOTG. Isso pode resultar em uma redução significativa na carga de testes tanto para os pacientes quanto para a equipe e os recursos das instalações de teste. |



| | | | |
|---|--|---|---|
| Screening for gestational diabetes mellitus in primary versus secondary care: The clinical outcomes of a randomised controlled trial | O'Dea, Angela; et al. 2016 | Examinar os desfechos clínicos da triagem do diabetes mellitus gestacional (DMG) na atenção primária versus a assistência secundária, no sistema de saúde. | A triagem para DMG na atenção secundária pode estar associada a um tempo potencialmente mais rápido para acessar os cuidados especializados em diabetes pré-natal e possivelmente menores taxas de GIG. |
| Síndrome hipertensiva da gravidez e diabetes mellitus gestacional em uma maternidade pública de uma capital do Nordeste brasileiro, 2013: prevalência e fatores associados | Oliveira, Alane Cabral, et al. 2015 | Avaliar a prevalência e os fatores associados aos desfechos da síndrome hipertensiva da gravidez (SHG) e 'diabetes mellitus gestacional (DMG)' em uma maternidade pública de Maceió-AL, Brasil. | A assistência pré-natal deve se organizar para prevenir alguns desses fatores, como macrossomia, hipertensão, parto prematuro e sobrepeso, visando à redução da ocorrência de SHG e DMG. |
| Feasibility, acceptability and uptake rates of gestational diabetes mellitus screening in primary care vs secondary care: findings from a randomised controlled mixed methods trial | Tierney, Marie, et al. 2015 | Avaliar a proporção de captação da triagem de GDM no ambiente de atenção primária versus secundária. | A oferta de triagem de DMG na atenção primária é inviável, devido às baixas taxas de aceitação por parte das usuárias, e de envolvimento do provedor de atenção primária. |
| Lifestyle intervention in prevention of type 2 diabetes in women with a history of gestational diabetes mellitus: oneyear results of the FIND2D project | Rautio, Nina, et al. 2014 | Comparar o perfil de risco cardiometabólico e as respostas a um programa de intervenção de estilo de vida de 1 ano em mulheres com e sem histórico de DMG. | Concluiu-se que o efeito de uma intervenção de estilo de vida de 1 ano na atenção primária à saúde foi semelhante, independentemente da história de DMG. |
| Diabetes nos partos hospitalares em sistemas de saúde público e privado | Teixeira, Carla Regina de Souza, et al. 2013 | Analisar tendências da presença do diagnóstico de diabetes mellitus em partos hospitalares. | Houve tendência crescente da presença de diabetes mellitus nos partos hospitalares ao longo dos biênios. |
| Understanding why some women with a history of gestational diabetes do not | Paez, Kathryn A, et al. 2014 | Avaliar a proporção de mulheres com diabetes mellitus gestacional (DMG) que recebem | Das 139 mulheres, 21 mulheres (15%) não completaram o teste de diabetes recomendado. |



| | | | |
|---|----------------------------------|--|---|
| get tested for diabetes. | | teste de diabetes pós-parto. | |
| Gestational diabetes: the public health relevance and approach. | Veeraswamy, Seshiah, et al. 2012 | Avaliar a prevalência da DMG e suas causas. | 1 a cada 10 gestantes podem apresentar DMG e suas causas. |
| Point: the American Diabetes Association and the International Association of Diabetes and Pregnancy study groups recommendations for diagnosing gestational diabetes should be used worldwide. | Coustan, Donald R. 2012 | Avaliar a probabilidade de ocorrência dos fatores de risco para o feto em gestante com DMG. | Pacientes com DMG têm aproximadamente o dobro da probabilidade de um bebê nascer acima do peso. |
| Health care costs associated with gestational diabetes mellitus among high-risk women--results from a randomised trial. | Kolu Päivi, et al. 2012 | Avaliar os custos médios gastos com o rastreamento da DMG | Os custos médios totais com cuidados de saúde foram 25,1% maiores entre as mulheres DMG. |
| Profile of gestational and metabolic risk in the prenatal care service of a public maternity in the Brazilian Northeast | Santos, et al. 2012 | Descrever a prevalência dos fatores de risco gestacionais e sua associação com desfechos materno-fetais desfavoráveis. | O estudo concluiu que dessas gestantes 9,8% apresentavam como fator de risco a pré-eclâmpsia. |

Fonte: Próprios autores.

Ao analisar os artigos selecionados, destacou-se a triagem da diabetes mellitus gestacional na atenção primária, um tema a ser discutido. Dessa forma, foi avaliado que a assistência primária ainda enfrenta muitas limitações, tais como, atraso para as triagens, difícil acesso aos locais que prestam esse serviço, falta de rastreamento nas unidades de saúde e déficit de investimento financeiro, dado que corrobora para a falta de estrutura para os serviços prestados.⁶ Porém, não obstante dos obstáculos para oferecer a triagem de DMG, houve uma aceitação sobre as vantagens da triagem acontecer em ambientes de atenção primária bem localizados e de fácil acesso para a população, em vez de em locais de cuidados secundários.⁵

A respeito do diagnóstico de DMG observou-se um aumento de 3,9 vezes no número de mulheres com a doença entre 1998-2007, com predominância de assistência pública (SUS) nos partos.



Desse modo, os dados mostraram que a propensão ao crescimento de DMG ao longo dos biênios ocorre mesmo com a tendência da diminuição do número de partos e com o aumento da idade de mulheres em idade reprodutiva. Visto que, pessoas com idades mais avançadas, têm maior probabilidade a ter DM, o fato das mulheres estarem tendo filhos mais tarde pode corroborar para o aumento do diagnóstico de DM nas gestantes.²³

Verificou-se que a prevenção da DMG apresenta maior custo-benefício em relação ao tratamento de uma gestante com diabetes, visto que, as despesas na área da saúde aumentam significativamente na segunda situação.⁵

De acordo com Santos⁵ (2020), a prevalência estimada de diabetes gestacional em 2.313 gestantes foi de 5,4%. Gestantes com 3 ou mais gestações apresentaram chance 2 vezes maior para a ocorrência de diabetes gestacional, quando comparadas às primigestas. Gestantes com idade de 35 anos ou mais apresentaram chance três vezes maior do que as mais jovens. A chance de desenvolver diabetes gestacional em gestantes com sobrepeso foi 84% maior do que as que apresentaram IMC inferior a 25 kg/m². A análise de regressão multivariada mostrou sobrepeso e idade materna como variáveis com associação independente.

Sob a ótica da prevenção da DMG, alguns artigos utilizados para o presente estudo abordam o risco cardiometabólico entre pacientes com e sem DMG e o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 a partir da DMG. Para isso, um deles realizou um estudo com mulheres em dois grupos, sendo o das mulheres com DMG e das mulheres sem DMG, durante o período de um ano. Nele avaliou-se características antropométricas, pressão arterial e perfil lipídico das mulheres para comparar os dois grupos. Além disso, foram estabelecidas mudanças no estilo de vida, levando à adesão de hábitos saudáveis. E assim, foi possível avaliar que ambos os grupos se beneficiaram das intervenções que foram realizadas, porém, não houveram muitas diferenças na quantidade de pessoas dentro dos grupos que desenvolveram DM2.¹⁶

A partir disso, comparando o que foi citado anteriormente com os outros artigos selecionados que abordam a mesma temática, um deles conclui que o risco de uma paciente com DMG desenvolver DM2 é maior com relação a uma pessoa sem DMG, porém sem considerar a adoção de hábitos saudáveis.⁹ Em consonância a isso, um estudo aponta sobre a baixa procura de pacientes que apresentam DMG à atenção primária, que se enquadra como um fator predisponente para o desenvolvimento do DM2.⁷ Outro ponto abordado é a questão do pós natal ser complicado no quesito apoio e cuidado, comparado com o período do pré-natal, sendo essa também uma causa para a transição de DMG para DM2.⁹

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, levando em consideração o que foi abordado pelo presente trabalho, foi possível concluir que o manejo de gestantes com DMG na atenção primária é eficaz, visto que, quando se tem um acompanhamento precoce, há resultados satisfatórios. Além disso, o estudo como um todo aborda



outras questões que podem estar relacionadas com a DMG e as condições que podem ou não agravar o quadro da paciente que apresenta a doença.

Porém, ainda faz-se necessário evidenciar mais literaturas que abordem a DMG, para que seja possível melhorar na prática, a relação da doença com a atenção básica na saúde da mulher e seu manejo de forma apropriada e cada vez mais efetiva.

REFERÊNCIAS

1. Diabetes mellitus gestacional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 54, p. 477–480, 2008.
2. DIAS, Maria Fernanda Silveira et al. Diabetes gestacional: A condução do pré-natal na atenção primária para a manutenção da saúde materno-fetal. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 1, n. 2, p. 71-71, 2020.
3. DIABETES, Brasil Ministério da Saúde Organização Pan-Americana da Saúde Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia Sociedade Brasileira de. Cuidados obstétricos em diabetes mellitus gestacional no Brasil. **Cuidados obstétricos em diabetes mellitus gestacional no Brasil**, p. 103–103, 2021.
4. SANTOS, Pâmela Antoniazzi dos; MADI, José Mauro; SILVA, Emerson Rodrigues da; et al. Gestational Diabetes in the Population Served by Brazilian Public Health Care. Prevalence and Risk Factors. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 42, p. 12–18, 2020.
5. REICHENBACH, Ricardo; REIS, Yasmin Cristina Ricardo dos; GULLO, Maria Carolina Rosa; et al. Comparative analysis between prevention and treatment costs for gestational diabetes mellitus in primary and tertiary health care in a city in Southern Brazil. **J. bras. econ. saúde (Impr.)**, p. 21–30, 2021.
6. GREEN, Alison; CALLAWAY, Leonie; MCINTYRE, H. David; et al. Diagnosing and providing initial management for patients with Gestational Diabetes: What is the General Practitioner's experience? **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 166, 2020.
7. MCCLOSKEY, Lois; QUINN, Emily; AMELI, Omid; et al. Interrupting the Pathway from Gestational Diabetes Mellitus to Type 2 Diabetes: The Role of Primary Care. **Women's Health Issues**, v. 29, n. 6, p. 480–488, 2019.
8. SUL, Núcleo de Telessaúde da Universidade Federal do Rio Grande do. TeleCondutas: diabetes e gestação. 2018. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessaunders/documentos/telecondutas/tc_diabetes_gestacao.pdf>. Acesso em: 24 outubro 2021.
9. MCMILLAN, Brian; EASTON, Katherine; GOYDER, Elizabeth; et al. Reducing risk of type 2 diabetes after gestational diabetes: a qualitative study to explore the potential of technology in primary care. **The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners**, v. 68, n. 669, p. e260–e267, 2018.
10. ALVES, Patrícia; MALHEIRO, Maria Filipa; GOMES, João Cavaco; et al. Risks of Maternal Obesity in Pregnancy: A Case-control Study in a Portuguese Obstetrical Population. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 41, p. 682–687, 2020.
11. TRUJILLO, Janet. Criterios diagnósticos y efectividad de intervenciones para el manejo de diabetes gestacional. **Revista Cuidarte**, v. 7, n. 2, p. 1251–4, 2016.



12. KHALAFALLAH, Alhossain; PHUAH, Eileen; AL-BARAZAN, Abdul Majeed; et al. Glycosylated haemoglobin for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. **BMJ Open**, v. 6, n. 4, p. e011059, 2016.
13. O'DEA, Angela; TIERNEY, Marie; DANYLIV, Andriy; et al. Screening for gestational diabetes mellitus in primary versus secondary care: The clinical outcomes of a randomised controlled trial. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 117, p. 55–63, 2016.
14. OLIVEIRA, Alane Cabral Menezes de; GRACILIANO, Nayara Gomes. Síndrome hipertensiva da gravidez e diabetes *mellitus* gestacional em uma maternidade pública de uma capital do Nordeste brasileiro, 2013: prevalência e fatores associados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 441–451, 2015.
15. TIERNEY, Marie; O'DEA, Angela; DANYLIV, Andriy; et al. Feasibility, acceptability and uptake rates of gestational diabetes mellitus screening in primary care vs secondary care: findings from a randomised controlled mixed methods trial. **Diabetologia**, v. 58, n. 11, p. 2486–2493, 2015.
16. RAUTIO, Nina; JOKELAINEN, Jari; KORPI-HYÖVÄLTI, Eeva; et al. Lifestyle Intervention in Prevention of Type 2 Diabetes in Women With a History of Gestational Diabetes Mellitus: One-Year Results of the FIN-D2D Project. **Journal of Women's Health**, v. 23, n. 6, p. 506, 2014.
17. TEIXEIRA, Carla Regina de Souza; FRANCO, Laércio Joel; MONTEIRO, Rosane Aparecida; et al. Diabetes nos partos hospitalares em sistemas de saúde público e privado. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 460–469, 2013.
18. PAEZ, Kathryn A.; EGGLESTON, Emma M.; GRIFFEY, Susan J.; et al. Understanding Why Some Women with a History of Gestational Diabetes Do Not Get Tested for Diabetes. **Women's Health Issues**, v. 24, n. 4, p. e373–e379, 2014.
19. VEERASWAMY, Seshiah; VIJAYAM, Balaji; GUPTA, Vitull K.; et al. Gestational diabetes: the public health relevance and approach. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 97, n. 3, p. 350–358, 2012.
20. COUSTAN, Donald R. Point: the American Diabetes Association and the International Association of Diabetes and Pregnancy study groups recommendations for diagnosing gestational diabetes should be used worldwide. **Clinical Chemistry**, v. 58, n. 7, p. 1094–1097, 2012.
21. KOLU, Päivi; RAITANEN, Jani; RISSANEN, Pekka; et al. Health care costs associated with gestational diabetes mellitus among high-risk women – results from a randomised trial. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 12, n. 1, p. 71, 2012.
22. SANTOS, Eliane Menezes Flores; AMORIM, Lídia Pereira de; COSTA, Olívia Lúcia Nunes; et al. Perfil de risco gestacional e metabólico no serviço de pré-natal de maternidade pública do Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, p. 102–106, 2012.
23. REGINA, C. et al. “Diabetes nos partos hospitalares em sistemas de saúde público e privado” **Revista de Saúde Pública** 47, (03) Jun. 2013.

3CIAM



ISSN
2675-6218

[HTTPS://RECIMA21.COM.BR/](https://recima21.com.br/)
BRASIL

3ª EDIÇÃO | 2022