



CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA

JAN A DEZ - 2022 - VOL. XXXV - N^{OS} 1-4

Editorial - Psiquiatria Forense e Direitos Humanos

Talvane M. de Moraes 06

1. Avaliação do Comprometimento de Fibras Finas nas Polineuropatias Desmielinizantes Crônicas utilizando Contact Heat Evoked Potentials (Cheps)

Evaluation of Small Fiber Commitment in Chronic Demyelinating Polyneuropathies using Contact Heat Evoked Potentials (Cheps)

Carlos Bruno Nogueira, Osvaldo J. M. Nascimento, Bruno Pessoa, Felipe Souza Lima Vianna, Rouse Barbosa Pereira, Camila Puppe, Eduardo Davidovich 07

2. Consumo de Alimentos Fonte de Prebióticos e Probióticos em Pacientes com HIV e Aids e Variáveis Clínicas. Um Estudo Exploratório

Consumption of Food Sources of Prebiotics and Probiotics in Patients with HIV and AIDS and Clinical Variables. A Study Exploratory

Marcos de Carvalho Bomfim, Glória Regina Mesquita da Silveira 14

3. Desequilíbrio da Microbiota Intestinal e a Depressão

Intestinal Microbiota Imbalance and Depression

Larissa Borges de Lima, Ana Flávia Cunha Gomide de Oliveira, Laura Dias Borges, Maria Cecília Inácio, José Carlos Souza .23

4. Doença de Hailey-Hailey: Um Relato de Caso

Hailey-Hailey Disease: A Case Report

Gabriela Calaça Cunha Andrade, Gabriela Figueirôa Melo, Isabelle Sousa Medeiros Torres Ferreira, Marcela de Lima Vidal, Luciana Cavalcanti Trindade 28

5. Gastrite Flegmonosa Aguda Causada por Infecção Estafilocócica: Um Desafio Diagnóstico

Acute Phlegmonous Gastritis Caused by a Staphylococcal Infection: A Diagnostic Challenge

Luana Fernandes da Silva, Cibele Franz, Eliane Almeida do Valle, Beatriz Ofrante Inácio, Patrícia Yoshino, Mariana G. R. Serpa, Hamilton Souza da Silva, Mariana Fonseca Dottori, Alexandre dos Santos, Renata Cristina Amorim S. Verduc, Felipe Mota Mendonça 32

6. Infestação por Tungíase em Portador de HIV Tratado com Ivermectina e Vaselina Salicilada 20%: Um Relato de Caso

Tungiasis Infestation in an HIV Patient Treated with Ivermectin and 20% Salicylated Petroleum Jelly: A Case Report

Gabriela Figueirôa Melo, Larissa Waderley da Nóbrega Farias de Sousa, Lavínia Paola Vega Souto Maior, Victor Hugo Nogueira Tiburtino, Nilma Maria Pôrto de Farias Cordeiro de Medeiros, Luciana Cavalcanti Trindade 36

7. Jejum Perioperatório e suas Implicações em Crianças e Adolescentes: Uma Revisão Sistemática

Preoperative Fasting and its Effects in Children and Adolescents: A Systematic Review

Thaiane Moulin Maia, Deborah Marotto Rivas, Carine da Silva Cardinelli Goulart, Cássia Viviane Borges Lordello, Rosane Valéria Viana Fonseca Rito, Célia Cohen 41

8. Neurobiologia do Sistema de Recompensa Cerebral

Neurobiology of the Cerebral Reward System

Rafael Lozano de Moraes, Thiago Kenzo Nobusa, Daniel Kendi Hirokawa de Lima, José Carlos Souza 52

9. Neuropatias Desmielinizantes Crônicas Adquiridas: Análise do Comprometimento de Fibras Finas com Emprego de Testes Autonômicos e dos Questionários COMPASS-31 e DN-4

Chronic Acquired Demyelinating Neuropathies: Analysis of Small Fiber Impairment with Standard Autonomic Tests and the Questionnaires COMPASS-31 and DN-4

Felipe Souza Lima Vianna, Carlos Bruno Nogueira, Bruno Lima Pessoa, Osvaldo José Moreira Nascimento 59

10. Sequela Psiquiátrica e Cognitiva a Longo Prazo do SARS-CoV-2: Evidências e Discussões para um Futuro Mundo Pós COVID-19? Uma Revisão Integrativa da Literatura Long-term Psychiatric and Cognitive Sequelae of SARS-CoV-2: Evidence and Discussion for a Future Post COVID-19 World? An Integrative Literature Review <i>Arthur Silva de Andrade</i>	68
11. Síndrome de Guillain-Barré Atípica: Relato de Caso Atypical Guillain-Barré Syndrome: Case Report <i>Iara Tiene de Lima Melo, Maria Eduarda Morgado Muniz Nogueira, Pedro Henrique Barros Braga, Enrique Marques Romero Saavedra, Sofia Barbosa da Costa Pimentel, Victor Wallace Domingues de Menezes, Dayvson Gomes Ambrozino Pereira, Aureo do Carmo Filho</i>	76
12. Uso de Biomarcadores em Osteoartrite de Joelho Use of Biomarkers in Knee Osteoarthritis <i>Bruna Vitor de Almeida Rito, João Luiz Pereira Vaz</i>	84
13. Variante Omicron. Uma Nova e Preocupante Ameaça: Primeiras Impressões Clínicas Omicron Variant. A New and Troubling Threat: Clinical First Impressions <i>Celso Mendonça Rodrigues, Isabel Bouzas, Virgílio Garcia Moreira, Ana Cláudia Castro, Carlos Henrique Nunes, Sérgio Freire, Luís Cristóvão Porto, Equipe Capcs</i>	89



Editor Chefe

Mário Barreto Corrêa Lima

Editores Adjuntos

Aureo do Carmo Filho

Fernando Raphael de Almeida Ferry

Lucas Pereira Jorge de Medeiros

Marcelo Costa Velho Mendes de Azevedo

Maria Aparecida de Assis Patroclo

Max Kopti Fakoury

Max Rogério Freitas Ramos

Conselho Editorial

Carlos Alberto Basílio de Oliveira (Anatomia Patológica)

Carlos Eduardo Brandão Mello (Gastroenterologia)

Luiz Eduardo da Motta Ferreira (Clínica Médica)

Maria Cecília da Fonseca Salgado (Reumatologia)

Maria Lúcia Elias Pires (Endocrinologia)

Omar da Rosa Santos (Nefrologia)

Omar Lupi da Rosa Santos (Dermatologia)

Paulo Henrique Murtinho Couto (Ortopedia)

Pietro Novellino (Cirurgia Geral)

Terezinha de Souza Agra Belmonte (Endocrinologia Infantil)

Assistência Administrativa

Pedro Antonio André da Costa

Projeto Gráfico e Diagramação

Luiz Eduardo da Cruz Veiga

Apoio:



Instruções aos Autores

Os Cadernos Brasileiros de Medicina (ISS 0103-4839/ISSN 1677-7840), é originalmente, produto do interesse científico na comunidade acadêmica do grupo docente e discente do Serviço do Professor Mário Barreto Corrêa Lima e dos demais serviços da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

A abertura da revista para os grupos de pesquisa de outros centros de reconhecimento é uma realidade a qual esta publicação vem atendendo nos últimos anos e que só vem a contribuir para o desenvolvimento da divulgação do saber médico.

A finalidade da revista é a publicação de trabalhos originais das diversas áreas da ciência e arte médicas. O conselho editorial, com plenos poderes de avaliação e julgamento, reconhecendo originalidade, relevância, metodologia e pertinência, arbitrará a decisão de aceitação dos artigos. O conteúdo do material publicado deve ser inédito no que se refere à publicação anterior em outro periódico, sendo, ainda de responsabilidade exclusiva dos autores os dados, afirmações e opiniões emitidas.

As publicações dos Cadernos Brasileiros de Medicina versarão estruturadas a partir dos seguintes modelos:

Editorial: comentário em crítica produzido por editores da revista ou por escritor de reconhecida experiência no assunto em questão.

Artigos originais: artigos que apresentam inéditismo de resultado de pesquisa e sejam completos no que consta à reprodutibilidade por outros pesquisadores que se interessem pelo método descrito no artigo. Deverá observar, salvo desnecessário à regra, a estrutura formalizada de: introdução, método, resultados, discussão e conclusões.

Artigos de revisão: revisão da literatura científica disponível sobre determinado tema, respeitando, se pertinente, a estrutura formal anteriormente citada.

Artigos de atualização: contemplam atualização - menos abrangente que o anterior - de evidências científicas definitivas para o bom exercício da ciência médica.

Breves comunicações: artigos sobre assuntos de importância premente para saúde pública ou que não se enquadre no rigor de artigos originais.

Relatos de casos: estudo descritivo de casos peculiares, em série ou isolados, que mereçam, pela representatividade científica e/ou riqueza de comentário, o interesse da comunidade profissional.

Cartas: Opiniões e comentários sobre publicação da revista ou sobre temas de notório interesse da comunidade científica.

Resenhas: crítica em revisão de conteúdos publicados em livros, a fim de nortear o leitor da revista às características de tais publicações.

Formatação do escrito:

- envio de arquivo word, digitado em espaço duplo, com margens de 2,5 cm e com formato e tama-

nho de letra Arial, tipo 12.

- todas as páginas devem ser numeradas

- a primeira página deve conter: o título do trabalho - estreito e explicativo / nome completo dos autores com afiliação institucional / nome do departamento e instituição a qual o trabalho deve ser vinculado/nome, endereço, fax, endereço eletrônico (e-mail) do autor responsável e a quem deve ser encaminhada correspondência caso necessário.

- a segunda página deve constar de: resumo em português - onde se sugere a estrutura formalizada em apresentação de artigos originais -, e as palavras-chave - três descritores que indiquem a natureza do tema em questão (sugestão em Descritores em Ciências da Saúde - DECS: <http://decs.bvs.br>)

- a terceira página constará de título e resumo em inglês (abstract) nos moldes do anterior associado às palavras-chave traduzidas em inglês (key words).

- a quarta página iniciará o corpo do texto:

* A formatação do texto deve respeitar o modelo ao qual se propõe (artigo original, carta, editorial, etc...).

* Abreviação de termos deverá ser precedida por escrito anterior em que se inclua o texto completo sucedido pela abreviação referente entre parênteses.

* Os nomes dos medicamentos devem respeitar a nomenclatura farmacológica.

* Tabelas devem ser enviadas em folha separada, numeradas com algarismos arábicos, na seqüência em que aparecem no texto, com legenda pertinente e auto-explicativa que deve se dispor na parte superior da tabela. Rodapés com informações relevantes sucintas são permitidos.

* Figuras e gráficos devem ser enviados em folha separada, na seqüência em que aparecem no texto, numerados com algarismos arábicos, com legenda pertinente e auto-explicativa que deve se dispor na parte superior da tabela. Rodapés com informações relevantes sucintas são permitidos.

* Tabelas, figuras e gráficos devem ser enviados em formato que permita a reprodução, e se necessário, devem ser mandadas individualmente. Observamos que deve ser sugerido com clareza pelos autores o local exato em que a inserção do anexado está indicada no texto.

* Referências bibliográficas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. Estas referências vão dizer sobre citações de autores - sobrecritas e numeradas sequencialmente (ex: "são as hepatites"1) - que serão colocadas durante o corpo do texto, não cabendo, durante o texto, qualquer informação além sobre a referência. A apresentação das referências deve ser baseada no formato do grupo de vancouver (<http://www.icmje.or>) e os títulos dos periódicos deverão ser formatados de acordo com a National Library of Medicine da List of Journal Indexed Medicus. (<http://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>) ou escritos por inteiro sem abreviação.

Exemplos do estilo de referências bibliográficas:

Artigos:

1. Vianna RR. A prevalência da demência de Al-

zheimer numa população de um bairro de idosos. Arq Bras Psiquiatr. 1997;18(3):111-5.

2. Teixeira A, Jonas J, Lira M, Oliveira G. A encefalopatia hepática e o vírus da hepatite c. Arch Eng Hepat. 2003;25(6):45-7.

3. Cardoso V, Jorge T, Motta F, Pereira C. Endocardite infecciosa e cirurgia de troca valvar. Jour Int Cardiol. 2001;77980:34.

Livros:

1. Rodrigues RH, Pereira J, Ferreira RL. A semiologia médica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Medica-rio editores; 2000.

Capítulo livro:

1. Lant FC, Cerejo PM, Castelo RB, Lage LL. Quedas em idosos. In: Barboza BZ, Azevedo VM, Salomão

RC, editores. O idoso frágil. 1ª ed. São Paulo: Chateau e machara editora; 1992. p. 234-40.

- Agradecimentos são permitidos ao final do artigo.

Os trabalhos devem ser enviados por correio eletrônico.

E-mail: cadbrasmed@gmail.com

Endereço eletrônico: www.cadbrasmed.com.br

CBM. Cadernos Brasileiros de Medicina (on line)

ISSN: 1677-7840

ISS: 0103-4839

Editorial

Talvane M. de Moraes¹

Psiquiatria Forense e Direitos Humanos

Como é sabido, a psiquiatria somente veio a se tornar uma especialidade médica a partir da Revolução Francesa, época em que a cidadania e o respeito aos direitos individuais iniciaram o seu percurso progressivo de conquistas e consolidação.

Anteriormente, a psiquiatria era exercitada por feiticeiros, religiosos, magos e por aqueles que cuidavam de interpretações transcendentais para os fenômenos psicopatológicos. Coube a Phillippe Pinel inaugurar o entendimento moderno acerca das doenças mentais, perfilando-as no rol de doenças e estabelecendo critérios médicos para o diagnóstico e tratamento das afecções psicopatológicas.

Coincidentemente, a partir da era histórica do iluminismo, incrementou-se a discussão e estabelecimento de princípios de respeito à cidadania, proteção às liberdades individuais e gestação dos modernos pilares da relação entre indivíduos e sociedade, consagrando-se as cláusulas pétreas dos princípios constitucionais e respeito à pessoa, colocando-a como sujeito e não mais secundária ou subsidiária à vontade e desejo do gestor do Poder Estatal.

Dessa forma, evoluiu o conhecimento psiquiátrico, orientado pela bússola da ciência médica, já divorciado dos preconceitos e interpretações místicas acerca dos transtornos mentais.

Entretanto, na era contemporânea, verifica-se que o diagnóstico psiquiátrico, inscrito nas classificações normativas usuais, está, ainda, eivado em rótulos de patologia mental sem a adequada visão contemporânea sobre o comportamento humano em suas diversidade e variabilidade. Refiro-me a muitos dos rótulos diagnósticos que são atribuídos a condutas humanas diferentes da maioria das pessoas, mas que, não necessariamente, abrigam distúrbios mentais, mas sim correspondem a formas de ser da singularidade, da individualidade. Para que caminhemos para uma sociedade efetivamente inclusiva, há que se corrigir tais equívocos, que, a meu sentir, refletem

ainda atitudes preconceituosas acerca de condutas de diferença. Para percebermos objetivamente o que ocorre, basta que observemos que as classificações diagnósticas da psiquiatria no século passado, até a década de 1950, tipificava como transtorno mental práticas encontradas atualmente que são aceitas e consideradas diferentes, mas não patológicas. Refiro-me às tatuagens, tão frequentemente vistas na atualidade, principalmente na população jovem, que em tratados e livros de texto de respeitáveis autores psiquiatras, até a metade do século passado, eram classificadas como patologia. Outro exemplo ocorre com as condutas de preferências sexuais diversa da maioria da sociedade, citadas por tais autores como "perversão sexual". Além do mais, encontraremos em livros mais antigos que comportamentos humanos diferentes eram referidos como grave transtorno de personalidade, representando, naquela visão diagnóstica, uma anomalia de comportamento. Claro que tal maneira de interpretar as diferenças descabe em nossa contemporaneidade, uma vez que a sociedade se tornou inclusiva e abandonou muitos dos preconceitos, que não representam verdadeiros diagnósticos psiquiátricos, mas equacionam uma visão distorcida e descabida na época atual.

Considero que, na atualidade, a visão psiquiátrica sobre o comportamento humano, há que considerar a singularidade e maneira de ser dos indivíduos, expurgando-se dos rótulos diagnósticos a visão preconceituosa, sendo uma das formas de prestigiar os avanços sociais conquistados pela cidadania e buscando-se o respeito aos direitos humanos, a aceitação do diferente como integrante genuíno da sociedade e que deve ter respeitadas a sua individualidade e maneira de ser diverso da maioria.

Cuidemos da saúde mental das pessoas e evitemos o uso da discriminação através dos falsos rótulos psicopatológicos.

Lembro-me que um grande professor de psiquiatria, franco-suíço, cunhou uma expressão magistral, no século XX.

Disse ele: "A doença mental é a patologia da liberdade".

Aos doentes nossa afeição e tratamento, aos diferentes nosso respeito e apoio.

¹Professor Livre Docente e Doutor em Psiquiatria, pela UNIRIO. Membro Honorário Nacional da Academia Nacional de Medicina.

Avaliação do Comprometimento de Fibras Finas nas Polineuropatias Desmielinizantes Crônicas utilizando Contact Heat Evoked Potentials (Cheps)

Carlos Bruno Nogueira¹, Osvaldo J. M. Nascimento¹, Bruno Pessoa¹, Felipe Souza Lima Vianna¹, Rouse Barbosa Pereira¹, Camila Puppe¹, Eduardo Davidovich¹

Resumo

O presente estudo tem como objetivo a avaliação das fibras finas nas polineuropatias imunomediadas, polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (CIDP-Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy) e neuropatia motora multifocal (NMM). Estudos relacionados à dor e comprometimento de fibras finas no CIDP e NMM são escassos na literatura científica internacional. Apesar da prevalência estimada de dor nos pacientes com CIDP ser significativa, a caracterização do tipo de dor e o uso de escalas apropriadas para devida parametrização são negligenciadas frente ao comprometimento mais exuberante das fibras de grosso calibre. Potencial evocado por contato de calor (contact heat evoked potential - CHEPs) é método não invasivo, sem viés de subjetividade para avaliação das fibras finas em diversas enfermidades. Indivíduos controle e pacientes com CIDP e NMM com critérios definido ou provável pelos critérios da EFNS/PNS (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society), excluídas outras causas de lesão das fibras finas, foram selecionados para avaliação clínica detalhada, caracterização do tipo de dor pelo questionário DN4 (Dor Neuropática 4) e submetido ao estudo da condução com CHEPs. Potenciais foram evocados em ambos os membros superiores e inferiores, região lombar L1 e face em território de nervo maxilar (V2). Latência de N2 e P2, amplitude N2-P2 foram avaliadas entre os dois grupos. No total, 35 indivíduos controles saudáveis e 9 pacientes (6 CIDP e 3 NMM) foram estudados. 33% dos pacientes apresentavam dor neuropática pelo DN4 (score >3), porém não foi observada diferença nos valores de CHEPs entre os grupos. Infelizmente, estudo conta com número de pacientes pequeno devido à baixa prevalência de pacientes com CIDP e NMM e da elevada prevalência de comorbidades capazes de comprometer fibras finas, como diabetes e alcoolismo, levando à exclusão do estudo. Dessa forma, não foi possível tirar conclusões em relação ao CHEPs nos pacientes, apesar da prevalência de dor neuropática se assemelhar à literatura mundial.

Palavras-chave: polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica, neuropatia de fibras finas, potenciais evocados.

Evaluation of Small Fiber Commitment in Chronic Demyelinating Polyneuropathies using Contact Heat Evoked Potentials (CHEPS)

Abstract

The present study aims to evaluate small fibers in immune-mediated polyneuropathies, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) and multifocal motor neuropathy (MMN). Studies related to pain and involvement of small fibers in CIDP and MMN are scarce in the international scientific literature. Although the estimated prevalence of pain in patients with CIDP is significant, the adequate characterization of pain and the use of appropriate scales for correct parametriza-

Correspondência

Carlos Bruno Nogueira
Rua João Xavier, 545, casa A, Duarte da
Silveira
25665-442 - Petrópolis/RJ
Brasil
E-mail: carlosbruno.nogueira@unirio.br

¹Universidade Federal Fluminense, Departamento de Neurologia, Serviço de Doenças Neuromusculares.

tion are neglected due to the more exuberant involvement of large fibers. Contact Heat Evoked Potential (Contact Heat Evoked Potential - CHEPs) is a non-invasive, subjectivity-free method for evaluating small fibers in various diseases. Patients and control individuals meeting definite or probable criteria for CIDP or MMN by the EFNS/PNS (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society) criteria, excluding other causes for small fiber damage, were selected for detailed clinical evaluation, characterization of the type of pain by the DN4 (Douleur neuropathique 4) questionnaire and submitted to conduction study of the small fibers with CHEPs. Potentials were evoked in both upper and lower limbs, L1 lumbar region and face in the maxillary nerve territory (V2). N2 and P2 latency and N2-P2 amplitudes between the two groups were evaluated. In total, 35 health controls and 9 patients (6 CIDP and 3MMN) were evaluated. Neuropathic pain defined by DN4 (score >3) were present in 33% of patients, but no difference was observed in CHEPs values between the groups. Unfortunately, the study recruited a small number of patients justified by the low prevalence of CIDP and MMN and the high prevalence of comorbidities capable of compromising small fibers, such as diabetes and alcoholism, leading to exclusion from the study. Thus, it was not possible to draw conclusions regarding CHEPs in patients with CIDP and MMN, although the prevalence of neuropathic pain was similar to the world's literature.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, small-fiber neuropathy, evoked potentials.

Introdução

As polineuropatias desmielinizantes são conhecidas na prática clínica há décadas, principalmente em sua forma mais comum, de apresentação aguda, conhecida como Síndrome de Guillain-Barré. Contudo, alguns pacientes apresentavam curso crônico (surto recorrentes ou progressivo). Em 1958, Austin JH descreveu 32 casos de portadores de polineuropatia responsiva ao uso de corticoides¹, Peter Dyck, em 1975, veio a batizar esta entidade como polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP)².

Em contrapartida, neuropatia motora multifocal (NMM) só veio a ser descrita em 1986. Neuropatia imunomediada rara, com prevalência estimada de 0,6 a cada 100.000 habitantes³. Compromete exclusivamente o segundo neurônio motor, com padrão mais distal e assimétrico de fraqueza, atrofia e fasciculações, na ausência ou mínima alteração sensitiva. Os membros superiores são mais afetados e sua evolução costuma ser lenta. Sua etiologia é desconhecida, porém, anticorpos IgM antigangliosídeos são presentes no soro, reforçando a hipótese de neuropatia imunomediada⁴. Tratamento difere dos pacientes com CIDP por sua não responsividade ao uso de esteróides. Logo, seu tratamento se baseia no uso de imunoglobulina humana, além de outras terapias imunossupressoras com menor evidência, como rituximab, ciclofosfamida, azatioprina e micofenolato de mofetila⁵.

Devido à ausência de um marcador biológico específico das neuropatias desmielinizantes, diversos critérios diagnósticos foram desenvolvidos baseados na manifestação clínica e estudos eletrodiagnósticos. Todavia, há grande variabilidade em relação à sensibilidade e especificidade destes critérios, levando em consideração somente o comprometimento de fibras de grosso calibre⁶. A polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica historicamente é considerada neuropatia indolor, com sintomas negativos, logo, a avaliação da lesão de fibras finas e a presença de dor neuropática como sintoma debilitante geralmente é negligenciada^{7,8}.

Gasser e Erlander, em 1944, documentaram que a sensação de toque seria carregada por fibras mielinizadas de grosso calibre, temperatura por fibras mielínicas de menor calibre e, finalmente, a sensação de dor pelas terminações mais finas amielínicas. As fibras foram classificadas em 3 grupos (A, B e C), com as fibras A divididas em subgrupos. Fibras mais finas foram classificadas como fibras-A delta e fibras-C. Na lâmina cutânea, as fibras-A delta são responsáveis pela sensação de frio, dor e alguma sensação de tato e pressão, com velocidade de condução em torno de 20m/s, enquanto as fibras-C são responsáveis pela sensação de calor e dor, conduzindo a 2m/s somente^{9,10}.

As neuropatias de fibras finas se apresentam geralmente com sintomas positivos, ou seja, de ganho de função, incluindo formigamento, queimação, ardência, sensação de choques. Apesar do aspecto típico dos sintomas serem de ganho de função, alguns pacientes relatam sintomas negativos, como dormência, perda de

sensibilidade e sensação de frio. Sintomas autonômicos também são presentes, com distúrbios da sudorese, xerostomia e xerofthalmia, assim como disfunção erétil. Contudo, hipotensão ortostática e dismotilidade intestinal são incomuns, exceto quando a neuropatia de fibras finas é secundária à diabetes ou amiloidose¹¹.

Devido à subjetividade e falta de parametrização na avaliação das fibras finas, pouco interesse foi dado ao seu estudo. Na década de 70 surgiram os primeiros equipamentos capazes de avaliar quantitativamente as modalidades sensitivas (QST: Quantitative Sensory Test)¹⁰. No entanto, a subjetividade do QST motivou desenvolvimento de métodos alternativos utilizando potenciais evocados por estímulo nociceptivo para avaliação de fibras finas. O potencial evocado por ondas de calor (CHEPs: Contact Heat-Evoked Potentials) é desencadeado por estímulo térmico nas extremidades do corpo e seu potencial captado no escalpo, permitindo avaliação objetiva da condução por fibras finas. Estudo multicêntrico recente foi conduzido com intuito de parametrizar seus valores, incluindo pacientes da população brasileira¹².

Estudos relacionados à dor e comprometimento de fibras finas no CIDP são escassos na literatura científica internacional. Apesar da prevalência estimada de dor nos pacientes com CIDP ser significativa (47% dos casos em algum momento da doença), a caracterização do tipo de dor e o uso de escalas apropriadas para devida parametrização são negligenciadas¹³. Da mesma forma, avaliação do comprometimento de fibras finas nos pacientes com CIDP utilizando método não subjetivo são escassos.

Objetivo

Identificar a presença de dor em pacientes com CIDP utilizando escalas validadas para dor neuropática e sua correlação com acometimento de fibras finas utilizando Contact Heat Evoked Potentials (CHEPS).

Método

Recrutados pacientes a partir do ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) no período de Fevereiro de 2015 a Janeiro de 2017. Incluídos pacientes de ambos os sexos com idade mínima de 18 anos. Realizada entrevista clínica com anamnese completa e exame físico por neurologista treinado e selecionados pacientes com CIDP e NMM definidos de acordo com os critérios da EFNS/PNS¹⁴. Aqueles com critérios provável e possível foram excluídos. Aplicada escala DN4 para caracterização da dor como neuropática ou não.

Testes laboratoriais para exclusão de doenças capazes de danificar fibras finas foram realizados e excluídos aqueles com história de qualquer condição que pudesse comprometer fibras finas como diabetes melitus (DM), intolerância à glicose, hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12, deficiência de ácido fólico, hepatites B ou C, infecção por HIV ou sífilis e etilismo. Não foram excluídos pacientes portadores de gamopatia monoclonal.

Para avaliação neurofisiológica com CHEPS foi utilizado o software estimulador acoplado a plataforma Medoc Pathway System®. Após estímulo calórico breve de 70°C nas áreas de interesse (região ventral do antebraço, região lateral de ambas as pernas, aproximadamente 10 cm acima do maléolo lateral, região dorsal altura do processo espinhoso de L1 e face em região trigeminal V2 bilateralmente) o potencial evocado foi captado no escalpo utilizando o eletromiógrafo Nihon Kohden® neuropack 2 MEB-7102A, 4 canais, baseado no sistema internacional 10-20.

As amplitudes (μV) e latências (ms) dos CHEPs foram medidos usando como base o segundo pico negativo (N2) e positivos (P2). O complexo N2-P2 foi registrado usando eletrodos de superfície de referência do vértex (Cz) aos lobos de ambas as orelhas (A1-A2). Desta forma, a amplitude intra-pico foi definida pela subtração do pico negativo do pico positivo (N2-P2). O acometimento de fibras finas foi considerado quando nenhuma onda foi registrada ou quando as latências e/ou amplitudes foram patológicas baseado em normatização internacional¹².

Grupo controle utilizado representa população estudada por Pessoa et al para normatização dos parâmetros do CHEPs na população local do HUAP. Foram analisados 35 indivíduos saudáveis e com exame neurológico normal, entre 18 e 75 anos, sendo utilizados os mesmos critérios de exclusão que os pacientes acima citados.

Os dados de variáveis contínuas estudadas através do CHEPs (amplitude, latência de N2 e latência de P2) foram examinados para normalidade e homogeneidade das variâncias utilizando os testes de Kolmogorov-Smirnov e Levene, respectivamente. Para comparações entre os resultados do grupo controle em relação aos doentes foi realizada análise de variância (ANOVA) utilizando o procedimento General Linear Model, PROC GLM do software SAS (versão 9.4) e diferenças entre as médias dos dois grupos foram determinadas por análise post-hoc utilizando o teste de Tukey-Kramer.

Para um subgrupo de pacientes examinados para ocorrência de dor neuropática (n=9), os mesmos procedimentos estatísticos foram realizados para avaliar diferenças entre as respostas de pacientes com dor (n=3) e sem dor (n=6). Os dados são apresentados como LS means \pm EPM. Para todos as análises, significância

estatística foi determinada com base em um valor de $P \leq 0,05$.

Este estudo faz parte do projeto "Avaliação do comprometimento de fibras finas em pacientes com CIDP" foi analisado e aceito pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina/HUAP em 20/07/2017 (CAAE: 68432717.7.0000.5243) e desenvolvido pelo Serviço de Neurologia na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) da Universidade Federal Fluminense (UFF). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Resultados

Foram encontrados 38 pacientes em acompanhamento por neuropatia desmielinizante no ambulatório de doenças neuromusculares do HUAP, compreendendo 33 pacientes com CIDP e 5 pacientes com neuropatia motora multifocal. Destes, 12 foram excluídos por não atenderem aos critérios da EFNS/PNS para CIDP definido ou provável, 17 por apresentarem comorbidades capazes de prejudicar a avaliação das fibras finas (7 com diabetes, 1 com hipotireoidismo, 1 com hipovitaminose B12, 1 com Doença de Chagas, 1 com doença do neurônio motor, 1 com HIV, 1 com vasculite e 4 eram etilistas).

Portanto, foram estudados 9 pacientes, sendo 7 deles com CIDP e 2 com NMM. A maioria constituída por homens (77%), média de idade de 54 anos, mediana de 52 anos e o tempo médio de duração de doença era de 9 anos com desvio padrão de 6,6 anos (mediana 7 anos). Todos os pacientes com CIDP apresentavam forma clássica de apresentação clínica (Tabela 1).

Com relação à dor, 3 pacientes apresentaram escore DN4 >3 , todos com diagnóstico CIDP, configurando dor neuropática. Os pacientes sem dor neuropática de acordo com score DN4 apresentavam idade média de 53,3 anos (p 0,809), média de tempo de doença de 10,5 anos (p 0,3733). Já aqueles com critérios para dor neuropática apresentavam idade média de 55,6 anos, média de tempo de doença de 6 anos (Tabela 2).

Não foi observada diferença para os valores de CHEPs entre pacientes com CIDP/NMM e controles. Assim como não houve diferença entre os potenciais de pacientes com dor ou sem dor neuropática pelo score DN4.

Tabela 1. Comparação entre controles e pacientes com CIDP/NMM

Variáveis	Controle (n=35)	Doentes (n=9)	Valor de P
Idade (anos)	48,5±2,7	54,1±5,3	0,3553
Tempo de doença (anos)	-	9,0±2,2	-
Latência N2 antebraço D	430,0±5,8	405,0±13,5	0,0983
Latência P2 antebraço D	558,7±7,8	543,3±17,7	0,43
Amplitude antebraço D	26,8±2,7	25,7±6,3	0,8772
Latência N2 antebraço E	430,0±5,3	436,8±13,4	0,6394
Latência P2 antebraço E	558,8±7,8	568,8±19,5	0,6356
Amplitude antebraço E	26,8±2,7	20,6±6,7	0,3936
Latência N2 perna D	476,1±9,4	502,8±18,8	0,2174
Latência P2 perna D	611,5±12,0	630,4±23,4	0,4801
Amplitude perna D	21,3±3,1	25,5±6,2	0,5529
Latência N2 perna E	476,1±9,6	480,0±30,2	0,9033
Latência P2 perna E	611,5±12,6	593,0±38,7	0,6542
Amplitude perna E	21,3±2,7	32,2±8,7	0,2442
Latência N2 V2 D	374,2±9,3	385,7±20,8	0,6174
Latência P2 V2 D	503,4±11,5	490,3±25,6	0,6426
Amplitude V2 D	28,6±2,2	25,6±5,0	0,5804
Latência N2 V2 E	374,2±9,2	381,5±19,3	0,7364
Latência P2 V2 E	503,4±11,5	500,2±24,0	0,9054
Amplitude V2 E	28,6±2,2	27,2±4,7	0,7902
Latência N2 L1	424,3±10,6	426,3±25,0	0,9408
Latência P2 L1	568,6±13,0	548,0±31,0	0,5426
Amplitude L1	23,8±2,1	29,1±5,0	0,3407

Tabela 2. Comparação entre pacientes com CIDP/NMM com e sem dor neuropática

Variáveis	Controle (n=35)	Doentes (n=9)	Valor de P
Idade (anos)	48,5±2,7	54,1±5,3	0,3553
Tempo de doença (anos)	-	9,0±2,2	-
Latência N2 antebraço D	430,0±5,8	405,0±13,5	0,0983
Latência P2 antebraço D	558,7±7,8	543,3±17,7	0,43
Amplitude antebraço D	26,8±2,7	25,7±6,3	0,8772
Latência N2 antebraço E	430,0±5,3	436,8±13,4	0,6394
Latência P2 antebraço E	558,8±7,8	568,8±19,5	0,6356
Amplitude antebraço E	26,8±2,7	20,6±6,7	0,3936
Latência N2 perna D	476,1±9,4	502,8±18,8	0,2174
Latência P2 perna D	611,5±12,0	630,4±23,4	0,4801
Amplitude perna D	21,3±3,1	25,5±6,2	0,5529
Latência N2 perna E	476,1±9,6	480,0±30,2	0,9033
Latência P2 perna E	611,5±12,6	593,0±38,7	0,6542
Amplitude perna E	21,3±2,7	32,2±8,7	0,2442
Latência N2 V2 D	374,2±9,3	385,7±20,8	0,6174
Latência P2 V2 D	503,4±11,5	490,3±25,6	0,6426
Amplitude V2 D	28,6±2,2	25,6±5,0	0,5804
Latência N2 V2 E	374,2±9,2	381,5±19,3	0,7364
Latência P2 V2 E	503,4±11,5	500,2±24,0	0,9054
Amplitude V2 E	28,6±2,2	27,2±4,7	0,7902
Latência N2 L1	424,3±10,6	426,3±25,0	0,9408
Latência P2 L1	568,6±13,0	548,0±31,0	0,5426
Amplitude L1	23,8±2,1	29,1±5,0	0,3407

Discussão

O presente estudo conta com população de pacientes predominantemente masculina, achado compatível com a literatura internacional^{15,16}. Idade média encontrada na amostra é de 54 anos, porém, há grande variabilidade na literatura internacional, com idade média de 52 anos na Austrália e entre 60 e 79 anos na Itália^{15,17}. Tempo de duração da doença encontrado de 9 anos também é compatível com estudos epidemiológicos de outros países^{15,17,18}.

No presente trabalho encontramos a presença de dor neuropática em 33% da amostra, achado semelhante ao relatado por Bjelica et al.¹⁹. O estudo conduzido por Santos et al aborda qualidade de vida em pacientes com CIDP atendidos na Universidade de Ribeirão Preto utilizando a ferramenta SF-36. Dor foi um dos sintomas avaliados capazes de impactar na qualidade de vida, evidenciando 20% dos pacientes com dor. Contudo, não foi caracterizada dor neuropática, tampouco foram excluídos pacientes com outras enfermidades capazes de causar dor neuropática, impossibilitando a correlação de causa-efeito de CIDP com lesão de fibras finas²⁰. Portanto até o momento não dispomos de nenhum estudo brasileiro caracterizando o tipo dor em pacientes com CIDP.

Apesar dos sintomas de dor neuropática bem caracterizado nos pacientes com CIDP, o estudo das fibras finas com CHEPs não foi capaz de detectar diferença em relação ao grupo controle, o que difere da literatura internacional. Atherton et al. avaliaram 41 pacientes com neuropatia de fibras finas utilizando CHEPs e biópsia de pele. Foi observada redução significativa da amplitude do potencial em todos os segmentos avaliados, além de número significativamente maior de potenciais incapazes de serem evocados em relação ao grupo controle, nos quais os potenciais foram facilmente registrados. Além disso, houve correlação significativa com a redução da densidade de fibras intraepidérmicas²¹.

Da mesma forma Chao et al. estudaram 25 pacientes com neuropatia de fibras finas cursado com dor, diversas etiologias, a mais frequente diabetes, comparando com indivíduos saudáveis. Observaram um aumento significativo da latência N2, porém com mais marcante redução na amplitude dos potenciais em relação aos controles. Também perceberam uma correlação linear entre a densidade de fibras epidérmicas e amplitude do potencial¹⁵. Neuropatia diabética é uma das causas mais comuns de neuropatia de fibras finas, estudos com CHEPs evidenciam redução da amplitude do potencial, assim como correlação com alterações na neurocondução, QST (Quantitative Sensory Testing), testes autonômicos e densidade de fibras intraepidérmicas^{22,23}. Wu et al. avaliaram 188 pacientes com neu-

ropatia de fibras finas utilizando QST, densidade de fibras intradérmicas e CHEPs. Utilizando exame clínico e a densidade de fibras como padrão diagnóstico, foi observada sensibilidade de 80,7% e especificidade de 69,2% para diagnóstico de neurodegeneração de fibras intraepidérmicas com o CHEPs, sendo superior ao QST²⁴.

Os parâmetros de CHEPs são normatizados em algumas populações. Apesar de estudos relevantes sugerindo eficácia do CHEPs no diagnóstico do comprometimento de fibras finas, e sua correlação com outras modalidades de avaliação, até o momento não se sabe ao certo o quanto este método é sensível e específico para ser usado na prática clínica. Além disso, não se sabe ao certo sua capacidade, inclusive de outros métodos como o QST e biópsia de pele, em diagnosticar as neuropatias de fibras finas em seus diversos fenótipos em diferentes enfermidades^{12,25}. Mesmo com suas limitações, CHEPs é considerado um bom método auxiliar para avaliação de fibras finas. Não foi encontrado na literatura qualquer trabalho científico utilizando CHEPs em pacientes com CIDP.

O presente estudo conta com número limitado de pacientes, uma vez que CIDP é uma doença rara e as outras enfermidades capazes de comprometer as fibras finas são extremamente prevalentes, como diabetes, alcoolismo, deficiência de vitamina B12 e hipotireoidismo. Observamos prevalência de dor neuropática semelhante à literatura internacional, porém, não foi possível obter significância estatística nas análises de CHEPs, impossibilitando uma conclusão em relação à sua validade na avaliação do comprometimento de fibras finas em pacientes com CIDP.

Conclusão

O comprometimento de fibras motoras e sensitivas de grosso calibre dominam o quadro clínico nos casos de CIDP/NMM, da mesma forma, podem ser avaliadas pela neurocondução por eletroneuromiografia. Por outro lado, a avaliação das fibras finas foi negligenciada por muitos anos devido a seus sintomas subjetivos e ausência de método parametrizado não subjetivo realmente fidedigno.

O presente estudo foi capaz de caracterizar a dor desses pacientes como neuropática, com incidência semelhante aos poucos trabalhos na literatura mundial. Não observamos diferença nos valores de CHEPs entre pacientes com CIDP e controles. No entanto, o pequeno número de pacientes não permite gerar conclusões quanto a validade ou não do estudo de fibras finas com CHEPs em pacientes com CIDP. Dor neuropática é um sintoma debilitante e capaz de impactar intensamente a qualidade de vida dos pacientes com CIDP. Logo, deve ser pesquisada ativamente e caracterizada para seu tratamento adequado.

Referências

- Austin JH. Recurrent Polyneuropathies And Their Corticosteroid Treatment. *Brain*. 1958 Jun ;81(2):157-92.
- Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover R v. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc*. 1975 Nov; 50(11):621-37.
- Léger J marc, Guimarães-costa R, Ferfoglia RI. The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and an update on current management options. 2015;(Paris VI):109-22.
- Olney RK, Lewis RA, Putnam TD. American Association of Electrodiagnostic Medicine Consensus Criteria For The Diagnosis Of Multifocal Motor Neuropathy. 2003;55902(January):117-21.
- Lawson VH, Arnold WD. Multifocal motor neuropathy : a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. 2014;567-76.
- Breiner A, Brannagan TH. Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2014;50(1):40-6.
- Boukhris S, Magy L, Khalil M, Sindou P, Vallat JM. Pain as the presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *J Neurol Sci*. 2007;254(1-2):33-8.
- Thakur S, Dworkin RH, Freeman R, Gorson KC, Herrmann DN. Pain in acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Pain*. 2016;157(9):1887-94.
- Catala M, Kubis N. Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. 1st ed. Vol. 115, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2013. 29-41 p.
- Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Waxman SG. Small-fibre neuropathies-advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(7):369-79.
- Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2002;26(2):173-88.
- Granovsky Y, Anand P, Nakae A, Nascimento O, Smith B, Sprecher E, et al. Normative data for A δ contact heat evoked potentials in adult population: A multicenter study. *Pain*. 2016;157(5):1156-63.
- Michaelides A, Hadden RDM, Sarrigiannis PG, Hadjivasiliou M, Zis P. Pain in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Ther*. 2019; (8)177-85.
- Kaminski M. EFNS/PNS Task Force on Guidelines for Management of CIDP: Diagnostic Criteria Supplement to a Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst*. 2010; 15(4):295-301.
- Chio A, Cocito D, Bottacchi E, Buffa C, Leone M, Plano F, et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *JNeurolNeurosurgPsychiatry*. 2007; 78(12):1349-53.
- Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi a, Katsuno M, Tanaka F, et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(9):1040-3.
- Methods S. Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy in New South Wales, Australia. 2006;910-32.
- Lunn MP, Manji H, Choudhary PP, Hughes R a, Thomas PK. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in southeast England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(5):677-80.
- Bjelica B, Peric S, Bozovic I, Kacar A, Cobeljic M, Dejanovic I, et al. One-year follow-up study of neuropathic pain in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2019;
- Santos PL dos, Almeida-Ribeiro GAN de, Silva DMD, Marques Junior W, Barreira AA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: quality of life, sociodemographic profile and physical complaints. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(3):179-83.
- Atherton DD, Facer P, Roberts KM, Misra VP, Chizh BA, Bountra C, et al. Use of the novel Contact Heat Evoked Potential Stimulator (CHEPS) for the assessment of small fibre neuropathy: correlations with skin flare responses and intra-epidermal nerve fibre counts. *BMC Neurol*. 2007;7(1):21.
- Chao CC, Tseng MT, Lin YJ, Yang WS, Hsieh SC, Lin YH, et al. Pathophysiology of neuropathic pain in type 2 diabetes: Skin denervation and contact heat-evoked potentials. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2654-9.
- Parson HK, Nguyen VT, Orciga MA, Boyd AL, Casellini CM, Vinik AI. Contact Heat-Evoked Potential Stimulation for the Evaluation of Small Nerve Fiber Function. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(2):150-7.
- Wu SW, Wang YC, Hsieh PC, Tseng MT, Chiang MC, Chu CP, et al. Biomarkers of neuropathic pain in skin nerve degeneration neuropathy. *Pain*. 2017;158(3):516-25.
- Lagerburg V, Bakkers M, Bouwuis A, Hoeijmakers JGJ, Smit AM, van den Berg SJM, et al. Contact heat evoked potentials: Normal values and use in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2015;51(5):743-9.

Consumo de Alimentos Fonte de Prebióticos e Probióticos em Pacientes com HIV e Aids e Variáveis Clínicas. Um Estudo Exploratório

Marcos de Carvalho Bomfim¹, Glória Regina Mesquita da Silveira²

Resumo

A Terapia Antirretroviral - TARV - mudou o perfil nutricional das pessoas vivendo com HIV e AIDS, elevando o tempo e a qualidade de vida, porém causando distúrbios metabólicos e fisiológicos, que vão exigir a adoção de um estilo de vida saudável. Neste sentido, a nutrição tem papel fundamental e os alimentos fontes de prebióticos e probióticos vão contribuir para minimizar esses efeitos. Este estudo tem como objetivo avaliar associações entre alterações metabólicas, dados antropométricos e clínicos com o consumo de prebióticos e probióticos em pacientes com HIV e AIDS. Para isto, foi conduzido um estudo transversal em um hospital universitário do Rio de Janeiro, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), onde os pacientes foram avaliados seguindo os parâmetros: Antropometria, dados bioquímicos e a avaliação da ingestão alimentar por questionário de frequência alimentar (QFA). Resultados: Foram avaliados 49 participantes, sendo 57% do sexo masculino e com média de idade de 44 anos. A avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC) foi possível em 28 pacientes, sendo a média de 26,15kg/m² e 78,57% dos homens com índice de relação cintura/estatura (RCEst) alta. A média da contagem de linfócitos T CD4+ foi de 688,96 cels/mm³ e a mudança de TARV foi observada em 20,41% dos pacientes. Dentre os alimentos fontes de prebióticos avaliados, os mais consumidos foram o alho (73%), seguido do feijão e da cebola, com 63,27%, respectivamente. O iogurte foi o único alimento fonte de probiótico que consta no QFA e foi consumido por 18,37% dos pacientes. Dentre as associações avaliadas, apenas a mudança de TARV foi estatisticamente significativa, quando associada ao consumo de beterraba com razão de prevalência (RP) de 4,53 e p-valor de 0,0477, cebola com RP de 6,95 e p-valor de 0,0493 e iogurte com RP de 4,53 e p-valor de 0,0477. O consumo médio de bananas/dia foi três vezes mais alto entre os pacientes que tiveram mudança de TARV, onde o p-valor foi de 0,0152, indicando que a diferença entre as médias de consumo de banana foi estatisticamente significativa. É possível concluir que apesar dos dados apresentados, não é possível inferir que os alimentos fontes de pré e probióticos tenham interferido diretamente na resposta imune dos pacientes, mas devem ser inseridos na dieta, possibilitando a menor mudança de TARV.

Palavras-chave: HIV, prebiótico, probiótico.

Consumption of Food Sources of Prebiotics and Probiotics in Patients with HIV and AIDS and Clinical Variables. A Study Exploratory

Abstract

The Antiretroviral Therapy - ART - has changed the nutritional profile of people living with HIV and AIDS, increasing the time and quality of life, but causing metabolic and physiological disorders, which will require the adoption of a healthy lifestyle. In the sense, nutrition plays a fundamental role and food sources of pre-

Correspondência

Marcos de Carvalho Bomfim
Rua Alexis Carrel, 300 - Guaratiba
23028-130 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: mbomfim2006@gmail.com

¹Mestrando do Programa de Pós Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais (PPGHIV/HV) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO. ²Professora Associada da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO. Departamento de Nutrição Aplicada.

biotics and probiotics will help to minimize these effects. This study aims to evaluate associations between metabolic changes, anthropometric and clinical data with the consumption of prebiotics and probiotics in patients with HIV and AIDS. For this, a cross-sectional study was carried out in a university hospital in Rio de Janeiro, approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of the State of Rio de Janeiro (UNIRIO), where patients were evaluated according to the following parameters: Anthropometry, data biochemicals and the assessment of food intake by food frequency questionnaire (FFQ). Results: 49 participants were evaluated, being 57% male and with a mean age of 44 years. The assessment of the Body Mass Index (BMI) was possible in 28 patients, with an average of 26.15kg/m² and 78.57% of men had a high waist-to-height ratio. The mean CD4+ T lymphocyte count was 688.96 cells/mm³ and the change in ART was observed in 20.41% of the patients. Among the food sources of prebiotics evaluated, the most consumed were garlic (73%), followed by beans and onions, with 63.27%, respectively. Yogurt was the only food source of probiotics on the FFQ and was consumed by 18.37% of patients. Among the associations evaluated, only the change in ART was statistically significant, when associated with the consumption of beetroot with prevalence ratio (PR) of 4.53 and p-value of 0.0477, onion with PR of 6.95 and p-value of 0.0493 and yogurt with PR of 4.53 and p-value of 0.0477. The average consumption of bananas/day was three times higher among patients who had changed ART, where the p-value was 0.0152, indicating that the difference between the average banana consumption was statistically significant. It is possible to conclude that despite the data presented, it is not possible to infer that food sources of pre and probiotics have directly interfered with the immune response of patients, but they should be inserted in the diet, allowing the smallest change in ART.

Keywords: HIV, prebiotic, probiotic.

Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma doença infectocontagiosa causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), que afeta o sistema imunológico, mais especificamente o número e a função dos linfócitos T CD4⁺¹. A pessoa infectada pelo HIV pode infectar outras pessoas através das relações sexuais desprotegidas, pelo compartilhamento de seringas ou de mãe para filho na hora do parto e amamentação, chamada contaminação vertical, quando não tomam as devidas medidas preventivas².

Com a garantia do tratamento gratuito e seus efeitos na saúde das pessoas vivendo com HIV (PVHIV), que acarretou em aumento na expectativa de vida com melhora na qualidade de vida e redução na mortalidade, porém com alguns efeitos adversos relacionados à terapia antirretroviral (TARV), observa-se a necessidade de melhoria no estilo de vida, com destaque para a adesão a uma alimentação mais saudável, baseada em alimentos in natura e/ou minimamente processados, especialmente alimentos fontes de prebióticos e probióticos, que são de extrema importância para melhoria de medidas antropométricas, bem como do sistema imune³⁻⁶.

Embora o uso da terapia antirretroviral tenha elevado significativamente o tempo e a qualidade de sobrevivência dos portadores de HIV/AIDS, a infecção mudou de configuração, passando a se caracterizar como uma doença crônica com o surgimento de outras condições clínicas que estão relacionadas aos efeitos devido ao uso prolongado da TARV, em especial com os inibidores de protease (IP), que provocam distúrbios metabólicos, como dislipidemia e resistência à insulina e alterações fisiológicas, como lipodistrofia (lipoatrofia e lipohipertrofia), bem como o aumento do risco de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares^{4,7}.

Entre os distúrbios metabólicos, a dislipidemia pode levar a necessidade da modificação da terapia antirretroviral utilizada. Essa terapia pode ser modificada também por outros fatores, como demonstrado a seguir^{4,8}.

Em sua maioria são causadas por reações adversas, que vão desde sintomas gastrointestinais, como diarreia, vômito e náuseas; além de anemias, insônia ou outros distúrbios do sono e alucinações. Ocorre também mudança de TARV por falha virológica, falha imunológica, má adesão ao tratamento, quando o paciente inicia terapia para alguma doença oportunista ou pode ocorrer a troca por uma combinação dos motivos citados^{8,9}.

A falha virológica é caracterizada quando a PVHIV volta a apresentar níveis detectáveis de HIV no sangue, indicando que, por algum motivo, o tratamento que estava sendo realizado não fez o efeito esperado, ocorrendo aumento da carga viral devido replicação do vírus². Já a falha imunológica ocorre quando a PVHIV apresenta uma baixa recuperação na contagem dos linfócitos T CD4⁺, que segundo o Ministério da Saúde, mesmo após um ano de TARV, os níveis de T CD4⁺, apresentam recuperação abaixo de 30% do valor inicial¹⁰.

O sistema imunológico é formado por células e moléculas que nos conferem imunidade, e a resposta imunológica ocorre quando o sistema imune promove uma resposta coletiva à introdução de substâncias estranhas ao organismo¹¹. Três componentes são necessários para a função imune do intestino: o sistema imune propriamente dito, que é o tecido linfóide associado ao intestino - GALT, plasmócitos, imunoglobulinas e linfócitos; a barreira intestinal e a microflora¹².

A infecção pelo HIV leva a uma depleção progressiva de células CD4⁺, em especial na mucosa do intestino, resultando na deterioração da homeostase dessa região. Assim, é possível observar que há um comprometimento do trato gastrointestinal em PVHIV já na fase inicial da infecção pelo HIV¹³.

Diante deste fato e com aumento na expectativa de vida da população, em especial nas PVHIV, faz-se necessário o incremento de novas tecnologias e alternativas científicas que favoreçam modificações no estilo de vida e com isso, a nutrição torna-se uma grande aliada, no sentido de potencializar funções fisiológicas de forma individualizada, assegurando tanto o bem-estar e a saúde como também um menor risco de desenvolvimento de doenças no decorrer da vida. Aliados a esse cenário, temos os alimentos funcionais, como prebióticos e probióticos⁵.

As bactérias probióticas, na mucosa intestinal, ocupam os sítios de ligação, formando uma barreira física. Há também aumento de IgA, regulação da produção de citocinas e produção de agentes antibactericidas¹². O uso de probióticos vai atuar também na regulação da produção de citocinas, pois vão modular a microbiota intestinal com a redução no número de bactérias patogênicas e suas toxinas¹⁴.

Já os prebióticos podem impedir o crescimento de patógenos, conferindo benefícios adicionais à saúde do hospedeiro⁵. As fibras prebióticas aumentam o número de leucócitos e linfócitos no tecido linfático associado ao intestino-GALT¹².

Após a infecção pelo HIV há uma alteração na microbiota intestinal e essa alteração tem papel fundamental na patogênese do HIV. Ocorre a ruptura da microbiota intestinal, resultando na translocação bacteriana, que leva a ativação imunológica crônica, ocasionando proliferação de células imunes e depleção de células T CD4⁺ naive. Os probióticos, por modulação da microbiota intestinal, levam à cicatrização do epitélio, prevenindo a translocação bacteriana e, por consequência, previnem a depleção das células CD4⁺ e seu esgotamento. Já os prebióticos, vão atuar de maneira indireta, por meio de mecanismos que dependem da microbiota^{15,16}.

Com as mudanças no perfil nutricional da população em geral, especialmente das PVHIV, após o advento da TARV, é importante incluir uma boa avaliação nutricional no acompanhamento desses pacientes¹⁶. O diagnóstico nutricional deve ter como base o levantamento feito em dados clínicos, bioquímicos, antropométricos e dietéticos, a partir de dados constantes no prontuário, anamnese e exame físico¹⁷.

Para avaliar o consumo alimentar, onde são

estimadas as ingestões dietéticas, podem ser usados os inquéritos alimentares, onde são separados em dois grupos: recordatórios e registros, que avaliam o consumo atual e questionário de frequência alimentar (QFA), que avalia o consumo habitual¹⁸.

Objetivos

Objetivo geral

• Avaliar associações entre alterações metabólicas, dados antropométricos e clínicos com o consumo de prebióticos e probióticos em pacientes com HIV e AIDS em um hospital universitário do Rio de Janeiro.

Objetivos Específicos

- Realizar levantamento bibliográfico;
- Caracterizar a população estudada;
- Realizar análises estatísticas para avaliação das associações;
- Avaliar o consumo de alimentos fontes de prebióticos e probióticos na população estudada.

Materiais e Métodos

Este trabalho faz parte de um projeto maior, um estudo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, em 02 de Maio de 2017, sob CAAE nº 63732917.5.0000.5258 utilizando dados deste projeto intitulado: "Avaliação nutricional de pacientes inscritos no Programa de AIDS do Hospital Universitário Gaffrée Guinle - HUGG", e tem como foco na avaliação dos pacientes de acordo com os fatores de risco de doença cardiovascular, bem como se utilizando de medidas antropométricas.

Os critérios de inclusão foram adultos com mais de 18 anos de idade, vivendo com HIV/AIDS, em uso regular de TARV, por no mínimo 3 meses e de ambos os sexos. Foram excluídos os pacientes com assiduidade irregular, em uso de medicamento para tratamento de dislipidemias, com infecções oportunistas nos últimos 3 meses, em uso de esteróides anabólicos,

gestantes e com realização de lipoaspiração.

Todos os voluntários que participaram do estudo receberam, previamente, orientações gerais para só então assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após, os participantes preenchiam o questionário de frequência alimentar (QFA) e respondiam algumas questões socioeconômicas, constantes no Projeto de Avaliação Nutricional. Preenchidos os formulários, os participantes eram encaminhados ao consultório de nutrição e passavam por uma avaliação antropométrica, onde eram aferidas as medidas de peso e altura, em balança digital com estadiômetro, além das dobras cutâneas bicipital (DCB), tricipital (DCT), subescapular (DCSE) e supra-ílica (DCSI), que foram aferidas conforme a técnica descrita por Lohman¹⁹, além da circunferência da cintura (CC), utilizando um Adipômetro Científico Lange® e uma trena antropométrica, respectivamente.

Os dados bioquímicos, como valores de LDL-c, HDL-c, triglicerídeos e contagem de linfócitos T-CD4, foram captados de exames constantes no prontuário do paciente, o mais próximo possível da data de sua participação na pesquisa.

O indicador Relação Cintura/Estatura (RCEst) tem por objetivo avaliar a obesidade e a adiposidade central, não tendo relação com o peso corporal do indivíduo. Tem como ponto de corte o valor de 0,5, sendo considerado alto quando está acima desse valor, indicando maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O cálculo é feito dividindo a circunferência da cintura pela altura, ambas em centímetros²⁰.

Os dados de peso e altura foram utilizados para se chegar ao Índice de Massa Corporal (IMC), que serve para verificação do estado nutricional e é um dos indicadores de referência da Organização Mundial da Saúde - OMS, onde o cálculo é feito usando a fórmula: $\text{Peso (kg)} / \text{Estatura (m)}^2$ e é expresso em Kg/m^2 . Esse índice não faz distinção da composição corporal, como peso de massa magra ou gordura corporal. Os valores de referência estão descritos na tabela 1:

Tabela 1. Valores de Referência do IMC

Classificação do IMC	
IMC	Categorias
Abaixo de 18,5	Abaixo do peso
18,5 - 24,9	Eutrofia
25,0 - 29,9	Sobrepeso
30,0 - 34,9	Obesidade grau I
35,0 - 39,9	Obesidade grau II
Maior ou igual a 40,0	Obesidade grau III

Fonte: World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic - Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 2000.

Por trata-se de um estudo exploratório, foi utilizada amostra por conveniência, na qual não se utiliza cálculos para estipular o tamanho da amostra e é destituída de qualquer rigor estatístico²¹. A amostra final contou com 49 pacientes que se enquadraram nos critérios de elegibilidade para participar da pesquisa. Os dados foram analisados utilizando estatística descritiva no software Stata7.0²², sendo descritos em números absolutos e percentuais, porém algumas características e variáveis foram descritas também com média e desvio padrão, acompanhadas do intervalo de confiança (IC = 95%).

As associações foram avaliadas através da razão de prevalência e a diferença de proporções pelo teste χ^2 .

Foi considerado um nível de significância de

5% (p-valor menor que 0,05).

Resultados

Perfil Socioeconômico e Demográfico

Foram avaliados no estudo 49 pacientes. Destes, a maioria do sexo masculino (57,14%). A média de idade, levando em consideração que apenas 40 pacientes responderam esse quesito, foi de 44,12 anos, DP = 10,01 anos, sendo o participante mais jovem com 29 anos e o mais velho com 69 anos. Mais da metade dos pacientes (55,10%) possuem como escolaridade o ensino médio completo ou incompleto e 73,47% possuem renda mensal de até 3 salários mínimos (Tabela 2).

Perfil antropométrico

A avaliação do IMC foi possível em 28 pacientes, onde mais da metade (57,14%) apresentou sobrepeso ou obesidade, sendo a média de 26,15 kg/m², DP = 3,99. Já o índice Relação Cintura-Estatura, foi avaliado em 23 pacientes, onde houve maior prevalência de índice alto no público masculino (78,57%) (Tabela 3).

HIV e sistema imune

O exame que verificava a contagem de linfócitos TCD4+ estava disponível para 48 pacientes, onde a média observada foi de 688,96 cél/mm³ (DP = 361,25). A menor contagem foi de 145 cél/mm³ e a maior foi de 1858 cél/mm³.

Mudança de TARV e Associação com a quantidade média de bananas consumidas por dia

Dos 49 pacientes que participaram da pesquisa, a troca do esquema terapêutico foi observada em 10 pacientes (20,41%). A avaliação da média de banana consumida por dia entre os pacientes, mostra que entre os que apresentaram mudança de TARV, o consumo foi de 2,2 bananas por dia, sendo três vezes maior que entre os pacientes que não apresentaram mudança de TARV, que foi de 0,7 banana por dia. O p-valor mostra que a diferença entre as médias de consumo de banana entre os pacientes com ou sem mudança de TARV, foi significativamente estatística (Tabela 4).

Consumo alimentar - Prebióticos e Probióticos

A avaliação do consumo alimentardiário mostrou que o iogurte é o único alimento fonte de probiótico que consta no QFA e foi citado por apenas 9 pacientes, que corresponde a menos de 20% do total. Entre os alimentos fontes de prebióticos, o alho é o alimento mais consumido diariamente, por cerca de 73% dos indivíduos, seguido do feijão e cebola, ambos com 63,27%. A banana e o tomate são consumidos por menos da metade dos pacientes (40,82% e 42,86%, respectivamente). O menor consumo foi da beterraba, onde 9 pacientes citaram o consumo diário (Tabela 5).

Tabela 2. Perfil socioeconômico e demográfico da população estudada

Características	Indivíduos (n)	%	Média/DP
Sexo			
Masculino	28	57,14	
Feminino	21	42,86	
Total	49	100,00	
Idade (anos)			
	-	-	44,12 ± 10,01
Idade mais baixa	29	-	
Idade mais alta	69	-	
Total	40	100,00	
Escolaridade			
	-	-	
Ensino fundamental	10	20,41	
Ensino médio	27	55,10	
Ensino superior	11	22,45	
Não informado	1	2,04	
Total	49	100,00	
Renda (mensal)			
	-	-	
Até 1 SM.	13	26,53	
De 1 a 3 SM	23	46,94	
De 3 a 5 SM	5	10,20	
Acima de 5 SM	2	4,08	
Não informado	6	12,25	
Total	49	100,00	

Tabela 3. Perfil antropométrico da população estudada

Características	Indivíduos (n)	%	Média/DP
IMC (kg/m²)	-	-	26,15 / 3,99
Baixo peso (<18,5 kg/m ²)	1	3,57	-
Eutrofia (18,5 a 24,9 kg/m ²)	11	39,29	-
Sobrepeso (25,0 a 29,9 kg/m ²)	10	35,71	-
Obesidade (30,0 a 39,9 kg/m ²)	6	21,43	-
Total	28	100	-
RCEst	-	-	-
Masculino	14	-	-
Alta (>0,5)	11	78,57	-
Feminino	9	-	-
Alta (>0,5)	3	33,33	-
Total	23	100	-

DP - Desvio Padrão; IMC - Índice de Massa Corporal; RCEst - Relação Cintura/Estatura.

Tabela 4. Troca terapêutica em pacientes em uso de TARV e associação com a quantidade média de bananas consumidas por dia

Mudança de TARV	Indivíduos (n)	%	Média bananas/dia
Sim	10	20,41	2,2
Não	39	79,59	0,7
Total	49	100,00	
Outros	p-valor = 0,0152		IC 95% / -2,61 a -0,29

Tabela 5. Consumo alimentar diário - Prebióticos e Probióticos

Alimentos	Tipo de alimento	Consumo diário			
		Sim (n)	%	Não (n)	%
Banana	Prebiótico	20	40,82	29	59,18
Tomate	Prebiótico	21	42,86	28	57,14
Beterraba	Prebiótico	9	18,37	40	81,63
Feijão	Prebiótico	31	63,27	18	36,73
Alho	Prebiótico	36	73,47	13	26,53
Cebola	Prebiótico	31	63,27	18	36,73
Iogurte	Probiótico	9	18,37	40	81,63

Total de indivíduos (n) = 49 (100%).

Associações analisadas

Consumo diário de prebiótico e mudança de TARV

A avaliação de associação entre o consumo diário de alimentos fontes de prebiótico e mudança de TARV foi estatisticamente significativa apenas para o consumo de beterraba e cebola, com p-valor de 0,0477 e 0,0493, respectivamente. Para os demais alimentos fontes informados no QFA, as associações não foram significativas (Tabela 6).

Consumo diário de probiótico e associações com variáveis clínicas e antropométricas e níveis de linfócitos T CD4+.

O único alimento fonte de probiótico que

consta no QFA foi o iogurte e a avaliação de associação entre o consumo diário e variáveis clínicas e antropométricas foi estatisticamente significativa apenas na mudança de TARV, onde o p-valor foi de 0,0477, RP 4,53 e IC de 95% (0,67 - 28,02). Para as associações com obesidade e relação cintura/estatura alta, não foram estatisticamente significativas. Já a associação com os níveis de linfócitos T CD4+ foi avaliada em 48 pacientes, onde apenas 9 (18,75%) relatou fazer o consumo diário. Os dois grupos ficaram com médias acima de 500 células/mm³, o que é considerado dentro da normalidade e a diferença entre eles não foi estatisticamente significativa (p-valor = 0,3563) (Tabela 7).

Tabela 6. Avaliação do consumo diário de probiótico e mudança de TARV

Alimentos	Consumo com mudança de TARV	Consumo sem mudança de TARV	Análise Estatística		
			R.P.	I.C.	p-valor
Banana	6	14	2,68	95% / 0,52 a 14,94	0,1665
Tomate	4	17	0,86	95% / 0,15 a 4,34	0,8378
Beterraba	4	5	4,53	95% / 0,67 a 28,02	0,0477
Feijão	7	24	1,46	95% / 0,27 a 10,01	0,6205
Alho	7	29	0,8	95% / 0,15 a 5,77	0,7806
Cebola	9	22	6,95	95% / 0,79 a 322,36	0,0493

RP - Razão de Prevalência; IC - Intervalo de Confiança.

Tabela 7. Avaliação do consumo diário de probiótico e associações com variáveis clínicas, antropométricas e níveis de linfócitos T CD4+ valiação do consumo diário de probiótico e mudança de TARV

Alimentos	Consumo com mudança de TARV	Consumo sem mudança de TARV	Análise Estatística		
			R.P.	I.C.	p-valor
Iogurte	4	5	4,53	95% / 0,67 a 28,02	0,0477
	Consumo com Relação Cint/Est Alta		Análise Estatística		
			R.P.	I.C.	p-valor
	3		0,95	95% / 0,85 a 14,21	0,9641
	Consumo com Obesidade		Análise Estatística		
			R.P.	I.C.	p-valor
	2		3,17	95% / 0,19 a 37,39	0,2641
	Consumo com Níveis de linfócitos T CD4+		Análise Estatística		
			R.P.	I.C.	p-valor
	Não (Média / DP)		Sim (Média / DP)		
39 (712,3 ± 388,4)		9 (587,7 ± 189,1)		95% / -144,2 a 393,95	0,3563

Discussão

Após análise dos dados, verificou-se que a maioria dos participantes era do sexo masculino e a média de idade foi de 44,12 ± 10anos. Já a escolaridade da maioria dos participantes foi o ensino médio. Esses dados são concordantes com um estudo epidemiológico realizado com pacientes HIV positivos no sul do estado de Santa Catarina no ano de 2010¹⁶ e com o último Boletim Epidemiológico HIV/Aids do ano de 2021 disponibilizado pelo Ministério da Saúde. Neste último, a faixa etária predominante era entre 20 a 34 anos, o que divergiu da média de idade encontrada nos pacientes estudados.

A avaliação do perfil antropométrico aponta para uma alta prevalência de pacientes com sobrepeso ou obesidade, correspondendo a mais de 57%. Esses dados vão ao encontro de um estudo realizado no Hospital Universitário de Riberião Preto em PVHIV, onde 51,9% dos pacientes apresentaram excesso de peso, segundo o IMC²³. Já a avaliação do índice relação cintura/estatura, observou-se que quase 79% dos pacientes do sexo masculino apresentaram índice alto. Um estudo realizado em pacientes com HIV do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC/FIOCRUZ corrobora com os dados apresentados, uma vez que 77,2% dos homens também apresentaram RCEst alta²⁴.

Um estudo transversal, realizado em 7 cidades

brasileiras, propôs a RCEst como sendo um indicador de adiposidade central mais forte que a circunferência da cintura, por exemplo. Este estudo aponta ainda, que o ponto de corte de 0,5 para o indicador RCEst, foi detectado por uma revisão sistemática como marcador de risco cardiometabólico para a população adulta em geral²⁰.

Na avaliação dos linfócitos T-CD4+, a contagem indicou que, na média, os pacientes se encontram dentro da faixa de normalidade, que é acima de 500 cél/mm³. Esses dados estão em concordância com estudo realizado por Leite e Sampaio¹⁶, onde os pacientes tiveram contagem de linfócito T CD4+ em 525 cels/mm³.

Neste estudo, a mudança de TARV foi observada em 20,41% dos pacientes, sem que o motivo fosse especificado. Dados semelhantes foram observados em um estudo realizado no serviço de farmácia de um hospital de referência em infectologia da Secretaria Estadual de Saúde do Ceará, onde apenas 22,1% dos pacientes realizaram troca de medicação^{25,26}.

O consumo de iogurte esteve presente em apenas 9 pacientes, porém, destes, 5 não modificaram a TARV. Embora fatores diversos possam estar associados à mudança de TARV, conforme já detalhado previamente, cabe refletir sobre possíveis motivos para que os pacientes que fizeram ingestão de alimento fonte de probiótico diariamente tenham, aparentemente, se as-

sociado a menor mudança de TARV. Este fato pode estar relacionado a estudos demonstrarem que o consumo de probiótico pode inibir ou induzir uma resposta inflamatória de acordo com o composto e o microrganismo utilizado, bem como pode aumentar a produção de linfócitos reguladores e induzir a produção de IL-10, capaz de regular a produção de citocinas pro-inflamatórias, além de favorecer a conservação, funções e integridade da barreira epitelial, desta maneira, favorecendo a preservação de linfócitos T CD4+ e com isso, a melhor resposta imune^{15,26}.

Diante dos dados apresentados, o iogurte se coloca como um alimento promissor para as PVHIV, contribuindo para menor mudança de TARV. Assim, a execução de ensaios clínicos utilizando o iogurte nesse público é promissora.

Ainda considerando a mudança de TARV, foi verificado um maior consumo de bananas por dia entre os pacientes que tiveram troca de TARV. Este consumo foi três vezes maior que nos pacientes que não mudaram a terapia. A banana é uma fruta rica em frutose e este carboidrato, quando consumido em excesso, pode levar à desordens metabólicas, como a hipertrigliceridemia²⁷. Estudos apontam aumento nos níveis de triglicerídeos e piora no perfil lipídico em pessoas que realizam dietas contendo frutose quando comparadas ao consumo de outros carboidratos mais complexos, pois ocorre um aumento na síntese de gordura, devido ao aumento da síntese de ácidos graxos e glicerol. Por ser metabolizada primariamente no fígado, há um aumento de atividade das enzimas lipogênicas, o que resulta em maior síntese de lipídeos e, consequentemente, níveis mais altos de colesterol total e de lipoproteínas de muito mais baixa densidade (VLDL), que é o maior transportador de triglicerídeos²⁸.

Segundo estudo realizado por Kramer e Colaboradores, a alteração do esquema antirretroviral é uma das três intervenções adotadas para tratamento da dislipidemia associada à TARV²⁹. Neste sentido, pode haver uma associação entre o maior consumo de bananas/dia e a mudança de TARV nos pacientes do presente estudo, porém necessitando de um aprofundamento do estudo, tendo em vista a quantidade de pacientes participantes da pesquisa.

Considerando o consumo de alimentos fonte de prebióticos, como a cebola e a beterrada, que no presente estudo foi maior entre os pacientes que não tiveram mudança de TARV, podemos relacionar esses dados benéficos com a literatura, que aponta os benefícios do consumo de prebióticos para as funções gastrointestinais e o sistema imune. Em um estudo realizado por Cummings e Macfarlane, já se avaliava os efeitos benéficos dos prebióticos e os efeitos gastrointestinais, concluindo que, apesar da dificuldade de demonstrar seus efeitos sobre a saúde, é inegável a importância dos prebióticos para a microbiota intestinal, contribuindo para o crescimento de bactérias

benéficas no intestino grosso e consequente melhora do sistema imunológico³⁰.

Diante deste cenário, observa-se que a população tem buscado uma alimentação mais equilibrada e saudável, optando, em sua maioria, pelo consumo de alimentos *in natura* ou minimamente processados, com destaque para os vegetais³¹.

O estudo teve alguns fatores limitantes, como o QFA, que por ser muito extenso, alguns pacientes não o preencheram por completo, a falta de dados nos prontuários e a impossibilidade de realizar a avaliação antropométrica em alguns pacientes. Essas limitações fizeram com que o número de indivíduos (n) da pesquisa, fosse reduzido e diferente em algumas análises.

Como pontos fortes do estudo, destacamos a contribuição desta temática tão importante para a melhoria da qualidade de vida das PVHIV e como fonte de pesquisa, uma vez que há uma escassez de estudos que abordem essas associações e o QFA, que, por sua riqueza de detalhamento, permite uma avaliação bastante abrangente do consumo alimentar dos pacientes.

Conclusão

Foram avaliadas associações entre alterações metabólicas, dados antropométricos e clínicos com o consumo de prebióticos e probióticos. Porém verificou-se que entre os alimentos fontes de prebióticos, apenas a cebola e a beterrada foram estatisticamente significativas quando associadas à mudança de TARV, assim como o consumo de iogurte, que foi o único alimento fonte de probiótico citado. As associações para Relação cintura/estatura alta, obesidade e níveis de linfócitos T CD4+, não foram significativas.

Outro dado importante a ser pontuado é que a média de consumo diário de bananas/dias foi três vezes maior em pacientes que apresentaram mudança de TARV quando comparado aos pacientes em que não houve troca.

Embora as associações encontradas tenham sido apenas para a variável de mudança de TARV, que apresenta certa fragilidade, pois pode ser influenciada por diversos fatores, uma alimentação rica em alimentos fontes de pré e probióticos, fazem parte de uma dieta saudável, que contribui para melhora da composição da microbiota intestinal. Apesar dos dados apresentados, não podemos inferir que esses alimentos tenham interferido diretamente na resposta imune dos pacientes, mas podemos concluir que esses alimentos devem ser inseridos na dieta, possibilitando a menor mudança de TARV.

Agradecimento

A professora Glória Regina Mesquita da Silveira por todo aprendizado e sua generosidade na condução do projeto.

Referências

- Garcia RWD, Quintaes KD, Leandro-Merhi VA. Nutrição e AIDS. *Rev. Ciênc. Méd.* 2000;9(2):52-73.
- Secretaria de Vigilância em Saúde [internet]. Brasil: Ministério da Saúde; [Acesso em 23 Jun 2018]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv>
- Secretaria de Vigilância em Saúde [internet]. Brasil: Ministério da Saúde; [Acesso em 19 Jun 2021]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hiv-aids-2019>
- Pinto T, Monteiro F, Paes L, et al. Benefícios do exercício físico para pacientes com HIV/AIDS. *Revista HUPE* 2013;12(4):18-26.
- Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* 2006;42(1):1-16.
- Fernandes JFL, Costa VVL, Xavier MB, et al. Efeito da orientação alimentar sobre o perfil nutricional em pessoas vivendo com AIDS. *Brazilian Journal of Development* 2021;7(8):76504-76519.
- Silva EFR, Bassichetto KC, Levi DS. Perfil Lipídico, Fatores de Risco Cardiovascular e Síndrome Metabólica em um Grupo de Pacientes com AIDS. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009;93(2):113-118.
- Cabral RCS, Amorim MAS, Miranda DB, et al. Perfil Epidemiológico dos Pacientes Atendidos em Ambulatório de HIV/AIDS. *Rev. enferm UFPE online* 2011;5(7):1736-1744.
- Lima DGL, Arruda EAG, Lima AJA, et al. Fatores Determinantes para Modificações da Terapia Antirretroviral Inicial. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2012;58(2):222-228.
- Santos JLA. Avaliação da Influência da Via da Piroptose na Falha Imunológica em Indivíduos Vivendo com o HIV-1 em Terapia Antirretroviral. *Dissertação (Mestrado em Genética)* - Universidade Federal de Pernambuco 2018;p.135.
- Costa ES, Varavallo MA. Probióticos e Prebióticos: Relações com a Imunidade e Promoção da Saúde. *Revista Científica do ITPAC* 2011; 4(2):4-11.
- Fonseca FCP, Costa CL. Influência da nutrição sobre o sistema imune intestinal. *Ceres: Nutrição & Saúde* 2010; 5(3):163-174.
- Gori A, Rizzardini G, Land B, et al. Specific prebiotics modulate gut microbiota and immune activation in HAART-naïve HIV-Infected adults: results of the "COPA" pilot randomized trial. *Nature* 2011; 4(5):554-563.
- Frota KMG, Soares NRM, Muniz VRC, et al. Efeito de prebióticos e probióticos na microbiota intestinal e nas alterações metabólicas de indivíduos obesos. *Nutrire* 2015; 40(2):173-187.
- Kazemi A, Djafarian K, Speakman JR, et al. Effect of Probiotic Supplementation on CD4 Cell Count in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Dietary Supplements* 2017; 15(5):776-788.
- Leite LHM, Sampaio ABMM. Risco cardiovascular: marcadores antropométricos, clínicos e dietéticos em indivíduos infectados pelo vírus HIV. *Rev. Nutr.* 2011; 24(1):79-88.
- Vale FCR, Logrado MHG. Estudos de validação de ferramentas de triagem e avaliação nutricional: uma revisão acerca da sensibilidade e especificidade. *Com. Ciências Saúde* 2013; 22(4):31-36.
- Holanda LB, Filho AAB. Métodos aplicados em inquéritos alimentares. *Rev. Paul Pediatría* 2006; 24(1):62-70.
- Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, IL: Human Kinetics Books, 1988.
- Assumpção D, Ferraz RO, Borim FSA, et al. Pontos de corte da circunferência da cintura e da razão cintura/estatura para excesso de peso: estudo transversal como idosos de sete cidades brasileiras, 2008-2009. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2020; 29(4).
- Marotti J, Galhardo APM, Furuyama RJ, et al. Amostragem em Pesquisa Clínica: Tamanho da Amostra. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo* 2008; 20(2):186-194.
- STATA CORP. *Stata Statistical Software/SE. Release 7.0 College Station (TX) ed*, 2002.
- Beraldo RA, Santos AP, Guimarães MP, et al. Redistribuição da gordura corporal e alterações no metabolismo de lipídeos e glicose em pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Rev Bras Epidemiol.* 2017; 20(3):526-536
- Santo RE. Avaliação do Risco Cardiovascular Através dos Indicadores de Obesidade e de Redistribuição da Gordura Corporal em Portadores de HIV Virgens de Tratamento Antirretroviral. *Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas)* - Instituto Evandro Chagas, FIOCRUZ 2013; p.77.
- Lima DGL, Arruda EAG, Lima AJA, et al. Fatores Determinantes para Modificações da Terapia Antirretroviral Inicial. *Rev. Assoc. Med Bras.* 2012; 58(2):222-228.
- Feria MG, Taborda NA, Hernandez JC, et al. Efecto de la terapia con probióticos/prebióticos sobre la reconstitución Del tejido linfoide asociado a la mucosa gastrointestinal durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1. *Rev. Med Chile* 2017; 145:219-229.
- Ramos VW, Batista LO, Albuquerque KT. Efeitos do consumo de frutose sobre a ingestão alimentar, parâmetros bioquímicos e corporais ratos Wistar. *Rev. Port. Cardiol.* 2017; 36(12):937-941.
- Barreiros RC, Bossolan G, Trindade CEP. Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. *Rev. Nutr.* 2005; 18(3):377-389.
- Kramer AS, Lazzarotto AR, Sprinz E, et al. Alterações Metabólicas, Terapia Antirretroviral e Doença Cardiovascular em Idosos Portadores de HIV. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009; 93(5):561-568.
- Cummings JH, Macfarlane GT. Gastrointestinal effects of prebiotics. *British Journal of Nutrition.* 2002; 87(2):145-151.
- Cruz GL, Machado PP, Andrade GC, et al. Alimentos ultraprocessados e o consumo de fibras alimentares no Brasil. *Rev Ciência & Saúde Coletiva* 2021; 26(9):4153-4161.

Desequilíbrio da Microbiota Intestinal e a Depressão

Larissa Borges de Lima¹, Ana Flávia Cunha Gomide de Oliveira², Laura Dias Borges³, Maria Cecília Inácio⁴, José Carlos Souza⁵

Resumo

Em meio a uma atualidade em que se percebe o crescente aumento dos casos de depressão, torna-se evidente a necessidade de maiores estudos e pesquisas acerca desse diagnóstico e tratamento. O presente estudo associa a fisiopatologia desta doença à microbiota intestinal e suas correlações, como uma forma alternativa aos tratamentos tradicionais farmacológicos. Portanto, concluiu-se que o eixo microbiota-intestino-cérebro é um sistema de comunicação bidirecional e possui grande influência no equilíbrio vital do organismo, sugerindo a existência de novas possibilidades para intervenções terapêuticas no tratamento da depressão. Palavras-chave: depressão, microbiota, eixo intestino-cérebro.

Intestinal Microbiota Imbalance and Depression

Abstract

In the midst of a current situation in which the increasing number of cases of depression is perceived, the need for further studies and research on this diagnosis and treatment becomes evident. The present study associates the pathophysiology of this disease to the intestinal microbiota and its correlations, as an alternative to traditional pharmacological treatments. Therefore, it was concluded that the microbiota-gut-brain axis is a bidirectional communication system and has a great influence on the vital balance of the organism, suggesting the existence of new possibilities for therapeutic interventions in the treatment of depression.

Keywords: depression, microbiota, gut-brain axis.

Correspondência

Larissa Borges de Lima
Rua Sargento Hércules Santos de Campos, 145, bl. 07, apto 23, Coophasul 79117-240 - Campo Grande/MS
Brasil
E-mail: lalaborgesdelima@hotmail.com

¹Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul. ²Universidade Federal de Jataí. ³Centro Universitário Barão de Mauá. ⁴Universidade Federal de Uberlândia. ⁵Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul.

Introdução

A depressão constitui-se em um problema de saúde pública mundial, com sérias conseqüências ao paciente, sua família e amigos. Ela é uma das principais causas de incapacidade crônica em todo o mundo, um importante fator de risco cardiovascular, aumentando o risco relativo de doença arterial coronariana, bem como as taxas de morbimortalidade cardiovascular, diminuição da imunidade, entre outras complicações somáticas. A etiopatogenia, psicopatologia e neurobiologia da depressão constituem-se em objeto de diversos estudos nas últimas décadas, em especial a sua relação com a microbiota intestinal¹.

Neste contexto, o presente artigo tem como objetivo discutir a relação da depressão com a microbiota intestinal, embasado em estudos também da psicopatologia e neurobiologia deste importante transtorno mental, que abala a qualidade de vida humana.

Neurobiologia da Depressão

A concatenação de sintomas, como tristeza, apatia, anedonia, desinteresse e alterações de humor, constitui características de quadros de stress ou de luto. No entanto, a persistência desses sintomas, associada a alterações cognitivas, à fundamentação e à incompreensão dos mesmos, passa a ser diagnosticada como depressão².

Destaca-se que a construção de um diagnóstico de quadro depressivo, não é mais orientada por quadros descritivos, mas por aspectos biológicos centrados, principalmente, no cérebro. No entanto, nota-se que no caso dessa enfermidade, os passos para se chegar a um diagnóstico ideal são inversos do comum, ou seja, parte-se da ação quimioterápica para encontrar as causas biológicas. Em contrapartida, essa linha de diagnóstico possui limites epistemológicos bastante nítidos e, por essa razão, apesar do aumento do uso de antidepressivos, as últimas décadas não mostraram uma diminuição nos casos de depressão³. Entretanto, na prática clínica, necessita-se de uma abordagem biopsicossocial para melhor compreensão e abordagem integral do paciente, afim de se chegar ao seu diagnóstico.

Nessa perspectiva, a neuroquímica vem se destacando em estudos relacionados à depressão. Muito provavelmente, assim como o apetite e a fome, por meio de sinapses nervosas, nosso cérebro é o responsável pelo controle do humor. Assim, muito se discute, atualmente, sobre a correlação entre a depleção de aminas biogênicas e a depressão⁴.

Os neurotransmissores possuem o encaminhamento de sinais realizado por precursores, como a tirosina, o triptofano e a colina, e esse mecanismo pode ser realizado de forma química ou elétrica. Posteriormente, com o auxílio de enzimas, é gerado um potencial de ação e o neurotransmissor é liberado por exocitose. Assim, o neurotransmissor é liberado na fenda sináptica⁴.

Outrossim, neurônios que comportam adrenalina, serotonina e dopamina controlam atividades cerebrais como o sono, a atividade psicomotora, o humor e o apetite. Logo, a suposta causa biológica para a depres-

são encontra-se no momento em que esses neurônios não estão funcionando de maneira adequada e eficaz, mesmo existindo ressalvas sobre esse assunto recentemente. Além disso, a depressão também pode possuir uma intrínseca relação com a inativação de receptores pré e pós sinápticos. Portanto, a origem da depressão pode estar relacionada tanto com a falha dos receptores, quanto pela supersensitividade dos mesmos⁴.

Ressalta-se alguns sintomas quando se trata de depressão: melancolia profunda, humor deprimido, aperto no peito, sensação de vazio, alterações no sono, alterações de apetite, dificuldade de concentração, sensação de solidão e abandono, falta de energia e pensamentos suicidas. Esse quadro clínico implica em outras complicações médicas crônicas, como problemas gastrointestinais, hipertensão e diabetes⁴.

Além disso, análises de neuroimagem mostraram alterações significativas relacionadas a alterações metabólicas, volumétricas e redução de fluxo sanguíneo em pacientes com quadros depressivos. Na década de 1980, a tomografia computadorizada já mostrava que alguns indivíduos com depressão possuíam aumento dos ventrículos, alargamento dos sulcos corticais e diminuição no volume das substâncias branca e cinzenta. Já nas últimas décadas, exames mais precisos, como a ressonância magnética, expuseram uma redução volumétrica no hipocampo de pacientes depressivos e, também, alterações em estruturas do encéfalo⁵.

No entanto, é importante destacar que os exames de neuroimagem não funcionam como um diagnóstico preciso para transtornos depressivos devido às grandes variações de paciente para paciente, mas acredita-se que a RM, futuramente, seja uma grande aliada ao diagnóstico da depressão⁵.

Aspectos Psicopatológicos da Depressão

No século XX, o termo depressão surgiu em associação ao conceito de melancolia. Durante esse período, a Filosofia, a Psicologia e a Antropologia possuíam uma intrínseca relação com a psicopatologia, pois os manuais passaram a ser utilizados somente com a chegada da Idade Moderna. Destaca-se que, de início, a melancolia era concatenada com a imagem de um indivíduo que possuía superioridade intelectual e refinamento social, distanciando-se, assim, da ideia de doença. No entanto, desde o final do século XVIII, o pioneiro Philippe Pinel estuda e tenta categorizar psiquiatricamente a melancolia⁶.

Esta diferenciação também é descrita por Arthur Tatossian, que aborda o sofrimento sentido por um indivíduo saudável diferindo do indivíduo doente, a partir da perspectiva de que o segundo perpassa pelo sentimento de vazio, pela incapacidade de sentir, enquanto o primeiro experimenta a tristeza em si. Ademais, o teórico aborda como o transtorno como um fenômeno, como uma maneira de estar-no-mundo que possui um eixo existencial⁷.

Nesse sentido, a depressão é caracterizada como um transtorno psicopatológico complexo e individualizado, ou seja, cada indivíduo possui uma mani-

festação diferente de acordo com suas vivências, mas com duas principais características: a tristeza e a lentificação psicomotora. Dessa forma, essa doença traz consequências em todos os aspectos da vida do paciente, o qual tem suas relações consigo e com o mundo afetadas por ela⁷.

Além disso, a depressão, segundo Tellenbach, transcende os campos da biologia e da psicologia, tendo influência, também, da história, do contexto e da cultura em que o indivíduo está inserido. Por conseguinte, ao definir esse diagnóstico e ao tratar o paciente, é necessário considerar essas dimensões de sua vida⁷.

Há, também, outros aspectos da doença a serem considerados, como abordado pelo psiquiatra Thomas Fuchs, o qual demonstra como a depressão melancólica causa uma perda de funcionalidade do corpo. Nesse sentido, o indivíduo que sofre o transtorno tem seu corpo como um estorvo em sua vida, ao invés de ferramenta para sobrevivência, uma vez que os sintomas da depressão perpassam pela falta de motivação para realizar as tarefas do cotidiano⁸.

Por conseguinte, a depressão demonstra-se como um transtorno incapacitante que afeta de forma importante a qualidade de vida do indivíduo. Com isso, é fundamental compreender a psicopatologia da doença, para haver uma real melhora do quadro⁸.

Aspectos Gerais da Microbiota

A microbiota intestinal é um ecossistema composto por inúmeros microrganismos que se localiza no trato gastrointestinal e possui função indispensável para a saúde humana. Estima-se que existam de 150 a 400 espécies alojadas no intestino de cada pessoa e, somado aos sistemas respiratório, geniturinário e pele, totalizam aproximadamente 1,5 kg⁹.

Existem indicativos de que o intestino pode ser colonizado ainda no útero da mãe, entretanto, esse processo é efetivado após o nascimento. Nesse viés, sabe-se que através do parto vaginal as crianças são colonizadas por bactérias do períneo materno, e por meio da cesariana microrganismos provenientes do hospital e do abdome da mãe¹⁰. Além disso, a amamentação é essencial para o desenvolvimento de uma microbiota saudável, visto que os oligossacarídeos do leite humano (HMO) atuam como prébióticos. Contudo, a formação concreta desse ecossistema bacteriano acontece, especialmente, nos primeiros 1000 dias de vida¹¹.

Portanto, a microbiota é única e individual, tal qual uma impressão digital. Pode desempenhar grandes funções, como ação protetora, de forma que as bactérias "benéficas" competem por nutrientes contra patógenos. Ademais, ação metabólica, por meio da metabolização, sintetização e viabilização da absorção de nutrientes e elementos. Sabe-se que algumas cepas possuem a capacidade de sintetizar hormônios e neurotransmissores, afetando o funcionamento de outros órgãos. Por fim, o microbioma intestinal possui função imunomoduladora, influenciando o comportamento de receptores das células dendríticas que coordenam a resposta imune do intestino e do organismo integral¹².

Em pessoas saudáveis há uma condição descrita como eubiose, equilíbrio entre bactérias benéficas e malélicas, existindo grande variedade de espécies e gêneros. Caso haja prevalência de organismos patogênicos, ocorre a disbiose, o que altera a permeabilidade intestinal e, posteriormente, desencadeará uma cascata inflamatória¹³.

A microbiota sofre transformações durante toda a vida do indivíduo, do nascimento até a velhice, em resposta às mudanças de hábitos alimentares e às necessidades fisiológicas que se diferenciam ao passar dos anos. O modo mais comum de alteração é por intermédio de uma dieta rica em alimentos fibrosos, visto que as fibras solúveis são prébióticos, ou seja, servem como alimento para as bactérias "boas" e, por conseguinte, essas aumentarão. Outra maneira de adulterar o microbioma é utilizando os probióticos, suplementos compostos por organismos vivos presentes em quantidades específicas, que podem ser produzidos com fungos ou bactérias¹⁴.

Microbiota Intestinal e Depressão

Evidências recentes demonstram a associação entre o padrão de composição da microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro na fisiopatologia da depressão¹⁵. Nesse sentido, o eixo intestino-cérebro constitui uma via de comunicação bilateral, sugerindo que, além dos estímulos, respostas e sinalizações neurais, hormonais e humorais que regulam esse sistema, a microbiota intestinal desempenha função importante no desenvolvimento e no tratamento de patologias neuropsiquiátricas e de distúrbios de comportamento e de humor¹⁶. Desse modo, a depressão pode ser compreendida como uma doença sistêmica, na medida que disfunções cerebrais, comprometimento do sistema imunológico, desregulação dos mecanismos de retroalimentação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e alterações do eixo microbiota-intestino-cérebro constituem pilares determinantes da fisiopatologia desta condição¹⁷. A microbiota intestinal pode influenciar a função cerebral modulando a síntese e o metabolismo de neurotransmissores e precursores de triptofano¹⁸. A presença de transportadores GABA na barreira hematoencefálica permite a ação direta da produção GABA-érgica entérica no cérebro. Ainda assim, a ação de neurotransmissores produzidos no intestino pode afetar indiretamente as respostas neurais por meio da ação no sistema nervoso entérico¹⁵. Diante disso, disbioses intestinais induzidas principalmente por infecções, dieta, antibioticoterapia, stress ambiental e psicológico, amamentação - ou a falta dela - e por características genéticas individuais, podem influenciar a modulação do stress e do comportamento¹⁸.

Anormalidades na composição da microbiota alteram a permeabilidade da barreira do epitélio intestinal permitindo que lipopolissacarídeos da parede celular de bactérias gram-negativas induzam a produção de citocinas pró-inflamatórias por meio da sensibilização do sistema imunológico pela ativação do complexo proteico de transcrição nuclear NF-KB¹⁹. Esse fenômeno,

associado a condições de stress ambiental, desencadeia a ativação do sistema límbico, modulando emoções e comportamentos a partir do comprometimento do funcionamento adequado do eixo HPA, resultando na liberação de massa de cortisol, que afeta funções sistêmicas e cerebrais¹⁸. Além disso, as citocinas pró-inflamatórias desencadeiam fenômenos neurotóxicos e dificultam a síntese de serotonina a partir de triptofano por meio da via da quinurenina¹⁹.

Nessa perspectiva, a redução dos sintomas depressivos foi observada em ensaios clínicos que demonstraram o resultado positivo do uso de probióticos e de prebióticos no tratamento da depressão²⁰. Ademais, foi observado que a restauração da microbiota entérica por meio de técnicas de transplante fecal também obteve resultados satisfatórios na amenização dos sintomas depressivos¹⁷. Por conseguinte, o estudo do eixo

microbiota-intestino-cérebro apresenta-se como uma possibilidade promissora no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para distúrbios neuropsiquiátricos, como a depressão²¹.

Conclusão

A depressão é uma doença que abala o ser humano de uma forma integral: biológica, psicológica, social, ambiental, histórica, cultural e espiritual. Daí a necessidade de se estudarem os seus diversos fatores etiopatogênicos, psicopatológicos e neurobiológicos, como é o caso da sua relação com a microbiota intestinal. Estes estudos e reflexões auxiliarão, paulatinamente, no aprimoramento dos seus recursos diagnósticos e tratamentos multidisciplinares, visando um melhor prognóstico e qualidade de vida em geral dos seus portadores.

Referências

- Porto CM, de Paula Santana da Silva T, Sougey EB. Contributions of vitamin D in the management of depressive symptoms and cardiovascular risk factors: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Trials*. 2019 Oct 11;20(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3699-3>.
- Carvalho J, Ferreira Braga F. Causas biológicas de depressão em doentes com Lupus Eritematoso Sistêmico: um estudo de revisão. *ACTA REUMATOL PORT* [Internet]. 2013, 2014;39:218-226. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/76541/2/32625.pdf>.
- Heguedusch CV, Justo JS, Molina JA. Depressão na atualidade: estrutura psíquica ou metáfora do psiquismo? Um diálogo entre Maria Rita Kehl e Pierre Férida. *Cadernos de Psicanálise | CPRJ* [Internet]. 2017 Ago 14;39(37):29-51. Disponível em: http://cprj.com.br/ojs_cprj/index.php/cprj/article/view/4/90.
- Coutinho MEM, Giovanini M, Pavini LS, Ventura MT, Elias RM, Silva LM. Aspectos Biológicos e Psicossociais da Depressão Relacionado ao Gênero Feminino. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria* [Internet]. 2015 Ago 3;19(1):49-57. Disponível em: <https://rbnp.emnuvens.com.br/rbnp/article/view/131>.
- Luciano NA, Farje LADF. Histórico do uso de neuroimagem para estudo de depressão. 8ª Jornada Científica e Tecnológica da Fatec de Botucatu [Internet]. 2019 Nov 29. Disponível em: <http://www.jornacitec.fatecbt.edu.br/index.php/VIIIJTC/VIIIJTC/paper/view/2116>.
- Monteiro KCC, Lage AMV. Depressão: uma "psicopatologia" classificada nos manuais de psiquiatria. *Psicologia: Ciência e Profissão* [Internet]. 2007 Mar 1; 27:106-19. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1414-98932007000100009>.
- Leite ME, Moreira, V. A contribuição de Tellenbach e Taossian para uma compreensão fenomenológica da depressão. *Arquivos Brasileiros de Psicologia*, 61(3), 46-56. 2009 Out 25. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/2290/229016554006.pdf>.
- Monteiro V, Souza C, Moreira V. Da (inter) corporeidade à depressão melancólica na psicopatologia fenomenológica de Fuchs. *Memorandum: Memória e História em Psicologia*, vol 37. 2020 Nov 11. Disponível em: <https://periodicos.ufmg.br/index.php/memorandum/article/view/14703>.
- Davenport ER, Sanders JG, Song SJ, Amato KR, Clark AG, Knight R. The human microbiome in evolution. *BMC biology* [Internet]. 2017 Dez 27; 15(1): 1-12. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0454-7>.
- Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probióticos: informações atualizadas. *Jornal de pediatria* [Internet]. 2015 Jan; 91: 06-21. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.08.005>.
- Akagawa S, Tsuji S, Onuma C, Akagawa Y, Yamaguchi T, Yamagishi M, Kaneko K, et al. Effect of delivery mode and nutrition on gut microbiota in neonates. *Annals of Nutrition and Metabolism* [Internet]. 2019 Mar; 74(2): 132-139. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000496427>.
- Schloissnig S, Arumugam M, Sunagawa S, Mitreva M, Tap J, Zhu A, Bork P, et al. Genomic variation landscape of the human gut microbiome. *Nature* [Internet]. 2012 Dec 5; 493(7430): 45-50. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature11711>.
- Barbuti RC, Schiavon LL, Oliveira CP, Alvares-DA-Silva MR, Sasaki LY, Passos MDCF, Bittencourt PL, et al. Microbiota intestinal, prebióticos, probióticos e simbióticos em doenças gastrointestinais e hepáticas: procedimentos de reunião conjunta da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), Núcleo Brasileiro de Estudos do Helicobacter pylori e Microbiota (NBEHPM) e Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG). *Arquivos de Gastroenterologia* [Internet]. 2020 Out; 57: 381-398. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202000000-72>.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Turnbaugh PJ, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* [Internet]. 2014 Dec 11; 505(7484): 559-563. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature12820>.
- Barandouzi ZA, Starkweather AR, Henderson WA, Gyamfi A, Cong XS. Altered Composition of Gut Microbiota in Depression: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2020 Jun 10;11:541. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00541>.
- Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clinical Psychology Review* [Internet]. 2021 Feb; 83:101943. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>.
- Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing Depression from the Microbiota-Gut-Brain Axis. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2018 May 29;19(6):1592. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19061592>.
- Socala K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, Poleszak A, Fichna J, Wlaź P. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research* [Internet]. 2021 Oct;172:105840. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105840>.
- Bear TLK, Dalziel JE, Coad J, Roy NC, Butts CA, Gopal PK. The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety. *Advances in Nutrition* [Internet]. 2020 Jul 1;11(4):890-907. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajcn.2020.05.015>.

- org/10.1093/advances/nmaa016.
20. Mörkl S, Butler MI, Holl A, Cryan JF, Dinan TG. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. *Current Nutrition Reports* [Internet]. 2020 Mai 13;9(3):171-182. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00313-5>.
 21. Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, Mann JJ, Miller JM, Sublette ME. Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. *Front Psychiatry* [Internet]. 2019 Fev 11;10:34. Disponível em <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00034>.

Doença de Hailey-Hailey: Um Relato de Caso

Gabriela Calaça Cunha Andrade¹, Gabriela Figueirôa Melo¹, Isabelle Sousa Medeiros Torres Ferreira², Marcela de Lima Vidal³, Luciana Cavalcanti Trindade³

Resumo

Introdução: A doença de Hailey-Hailey ou pênfigo familiar benigno é uma condição rara, de herança autossômica dominante, caracterizada por vesículas erosões e macerações nas regiões flexurais, de evolução crônica, com períodos de remissão e recidiva, causando desconforto aos pacientes. O diagnóstico é clínico e histopatológico. O tratamento inclui medicamentos tópicos e sistêmicos que promovem remissão temporária das lesões, de forma parcial ou total, embora não exista tratamento curativo. **Descrição de caso:** É relatado o caso de uma paciente feminino, 64 anos, com queixa de lesões pruriginosas há 8 meses. Negava história familiar semelhante. Apresentava placas eritematosas maceradas e algumas vesículas flácidas em regiões axilares e inguinais. O anatomopatológico evidenciou fendas intra-epidérmicas, associadas à acantólise e disceratose de ceratinócitos. A paciente respondeu bem ao tratamento e encontra-se com o quadro sob controle. **Conclusão:** Este caso expõe a raridade de uma genodermatose que se manifestou pela primeira vez em mulher já idosa. Ressalta-se a importância da suspeição diagnóstica da doença de Hailey-Hailey em pacientes com lesões intertriginosas independentemente da faixa etária.

Palavras-chave: doença de Hailey-Hailey; pênfigo familiar benigno/diagnóstico, pênfigo familiar benigno/tratamento, pênfigo familiar benigno/genética.

Hailey-Hailey Disease: A Case Report

Abstract

Introduction: Hailey-Hailey disease or benign familial pemphigus is a rare condition of autosomal dominant inheritance, characterized by vesicles, erosions and macerations in the flexural regions, with chronic evolution, with periods of remission and recurrence, causing discomfort to patients. The diagnosis is clinical and histopathological. Treatment includes topical and systemic drugs that promote temporary remission of lesions, partially or completely, although there is no curative treatment. **Case description:** The case of a female patient, 64 years old, complaining of pruritic lesions for 8 months is reported. He denied a similar family history. He had macerated erythematous plaques and some flaccid vesicles in the axillary and inguinal regions. Pathology showed intra-epidermal clefts, associated with acantholysis and dyskeratosis of keratinocytes. The patient responded well to treatment and is now under control. **Conclusion:** This case exposes the rarity of a genodermatosis that manifested for the first time in an elderly woman. The importance of diagnostic suspicion of Hailey-Hailey disease in patients with intertriginous lesions regardless of age group is highlighted.

Keywords: Hailey-Hailey disease, benign familial pemphigus/diagnosis, benign familial pemphigus/treatment, benign familial pemphigus/genetics.

Correspondência

Gabriela Calaça Cunha Andrade
Avenida Frei Galvão, 12, Gramame
58067-695 - João Pessoa/PB
Brasil
E-mail: gabrielacdermato@gmail.com

¹Médicas especializandas em Dermatologia pela Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa (PB), Brasil. ²Médica Patologista do Centro de Diagnóstico Anatomopatológico (CEDAAP), João Pessoa (PB), Brasil. ³Médicas Dermatologistas e preceptoras da residência em Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa (PB), Brasil.

Introdução

A doença de Hailey-Hailey ou pênfigo familiar benigno é desordem cutânea rara, de herança autossômica dominante com penetrância completa e expressividade variável, que afeta igualmente ambos os sexos¹⁻³. Surge durante a segunda ou terceira década de vida, podendo se manifestar até a quinta década^{1,4,5}.

O gene envolvido é o ATP2C1 (cromossomo 3q21-24), que codifica o Ca²⁺ ATPase hSPCA1 Golgi-associado, cuja mutação gera uma sinalização anormal do cálcio intracelular provocando a perda da adesão celular no estrato espinhoso¹⁻³.

O diagnóstico se baseia no quadro clínico e análise histopatológica das lesões. As lesões podem ser pruriginosas, dolorosas e mal cheirosas causando significativo impacto na qualidade de vida. Na maioria dos casos, manifestações limitam-se às áreas flexurais e intertriginosas; a generalização é incomum e a eritrodermia com desfecho fatal é extremamente rara⁶. O tratamento pode ser tópico, sistêmico, cirúrgico ou misto dependendo da gravidade dos sintomas⁷. A literatura científica relaciona alguns fatores ao desencadeamento de tais lesões, como fricção, transpiração, calor, estresse emocional e ainda, por radiação ultravioleta⁷⁻⁹.

Mediante o supracitado, o objetivo desse estudo foi relatar o caso de uma paciente que foi diagnosticada com doença de Hailey-Hailey, com manifestação

inicial na sexta década de vida. A relevância deste relato fundamenta-se na resposta excelente à terapêutica instituída e no alerta para o diagnóstico de uma dermatose rara e crônica.

Descrição do Caso

Paciente do sexo feminino, 64 anos, com lesões em regiões axilares e inguinais bilateralmente, associadas a prurido local intenso, há 8 meses. Negava história familiar semelhante, fatores desencadeantes, comorbidades e uso de medicações. Ao exame físico, apresentava placas eritematosas maceradas e algumas vesículas flácidas em região de axilas e inguinal, bilateralmente, medindo cerca de 10 cm (Figuras 1 e 2). Foram levantadas as suspeitas clínicas de dermatomicose, doença de Hailey-Hailey e psoríase invertida. O exame histopatológico da lesão cutânea da axila esquerda evidenciou pele com fendas intra-epidérmicas, associadas à acantólise e disqueratose de ceratinócitos, corroborando com o diagnóstico de doença de Hailey-Hailey (Figuras 3 e 4). Foi instituída terapêutica com corticóide tópico de média potência, em creme, uma vez ao dia durante 1 semana; a seguir, prescreveu-se tacrolimus 0,03%, 1 vez ao dia, por um período de sessenta dias, com excelente resposta (Figuras 5 e 6). Até o momento da construção desse artigo, a paciente seguiu em acompanhamento, apresentando controle do quadro.

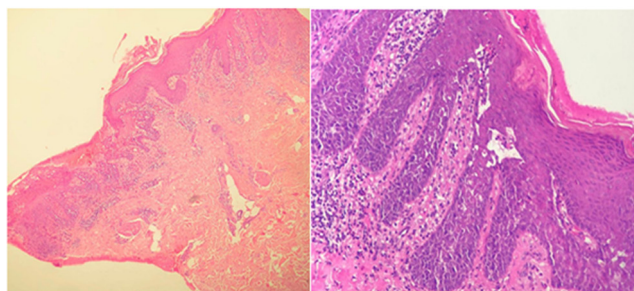
Figura 1. Placas eritemato maceradas e algumas vesículas flácidas em região axilar



Figura 2. Placas maceradas e algumas vesículas flácidas em região axilar bilateralmente



Figuras 3 e 4. Pele com fendas intra-epidérmicas, associadas a acantólise e discretos de ceratinócitos



Figuras 5 e 6. Aspecto após o tratamento, demonstrando excelente resposta com fendas intra-epidérmicas, associadas a acantólise e discretos de ceratinócitos



Discussão

A doença de Hailey-Hailey ou pêfigo benigno familiar crônico é uma condição rara, crônica, de herança autossômica dominante¹⁻³. O gene acometido é o ATP2C1, localizado no cromossomo 3q21q24, cujas mutações levam a defeitos no processamento de proteínas e ruptura dos desmossomos, com falha da adesão dos queratinócitos e acantólise, devido a um erro na deposição de cálcio no aparelho de Golgi^{1,2,4,7,8}.

Possui prevalência estimada de 1:50.000, afetando igualmente ambos os sexos e frequentemente com história familiar positiva. Em geral, as primeiras manifestações surgem entre a 2ª e 4ª décadas de vida. diferentemente do apresentado no caso exposto, cuja paciente apresentou o quadro aos 64 anos e sem história familiar associada^{1,4}.

O diagnóstico é clínico e histopatológico. Clinicamente, caracteriza-se por placas eritematosas com vesículas flácidas, que se rompem com facilidade, gerando erosões superficiais e lineares, com maceração, exsudação e crostas ou descamação local^{1,4}. Podem ser únicas ou múltiplas e, habitualmente apresentam prurido, queimação local e odor fétido. Os locais preferenciais são as áreas intertriginosas, como as axilas, as regiões inguinocrurais, inguinoescrotais e inguinoperineais, cervical, inframamárias e antecubitais^{1,4}. Ocorrem, frequentemente, períodos de remissão espontânea e de exacerbação, à semelhança do descrito pela paciente, sendo relatados fatores desencadeantes diversos, como umidade, calor, atrito, gestação, período menstrual, infecções cutâneas, sudorese excessiva e exposição à radiação ultravioleta^{5,7-9}. Comumente, ocorrem infecções associadas e eczema herpético, devido ao comprometimento do estrato córneo, o que agrava o quadro clínico^{1,7,8}. Pode haver, ainda, complicações com fissuras dolorosas ou com vegetações de mau odor, comprometendo de forma significativa a qualidade de vida⁵.

À análise histopatológica, caracteriza-se por acantólise intra-epidérmica acentuada, gerando aparência de “muro de tijolos desmoronado”, pela ruptura dos contatos célula-célula; paraqueratose e importante disqueratose dos queratinócitos; infiltrado inflamatório

linfocítico variado, irregular, na derme superior, características condizentes com o encontrado no histopatológico do caso em tela. Exames de Imunofluorescência direta e indireta são negativos para anticorpos antiepiteliais^{1,6}.

Os principais diagnósticos diferenciais são pêfigos vulgar e vegetante, psoríase invertida, intertrigo simples, infecção secundária fúngica ou bacteriana, pioderma vegetante, doença de Darier, doença de Grover e dermatite de contato^{1,7,8}.

Existem diversas terapêuticas tópicas e sistêmicas que podem promover remissão parcial ou total das lesões, mas de forma temporária, não existindo tratamento curativo^{1,2}. O tratamento é voltado para a sintomatologia, visto tratar-se de uma doença de curso crônico. Medidas não farmacológicas, como orientação sobre uso de roupas leves e evitar atividades que provoquem calor excessivo, atuam na prevenção dos fatores desencadeantes e, conseqüentemente, evitam a recorrência¹. Deve-se lançar mão de tratamento tópico ou sistêmico para infecções bacterianas ou fúngicas associadas¹. Corticóide tópico, associado ou não a antibióticos tópicos, e corticoide intralesional podem reduzir a progressão das lesões^{1,2,6}. Para casos extremos pode ser indicada exérese cirúrgica¹. Outros tratamentos empregados são dermoabrasão, aplicação de toxina botulínica tipo A, ciclosporina, retinóides, imunomoduladores tópicos, metotrexato, UVB-nB, terapia fotodinâmica, dapsona, vaporização com laser de CO₂ ou Erbium: YAG e naltrexone, em doses baixas, por via oral^{1-4,6,7}. No caso relatado, foi observada excelente resposta ao uso de corticóide e imunomodulador tópicos, com melhora clínica das lesões.

Conclusão

A doença de Hailey-Hailey é uma genodermatose rara, que interfere na qualidade de vida do seu portador, sendo, então, o seu reconhecimento importante frente aos diagnósticos diferenciais. Descrevemos um caso de doença de Hailey-Hailey que se manifestou pela primeira vez em uma mulher já idosa, evidenciando a importância da suspeição dessa doença em pacientes com lesões intertriginosas, independente da idade.

Referências

1. Engin B, Kutlubay Z, Celik U, Serdaroğlu S, Tüzün Y. Hailey-Hailey disease: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol*. 2015;33:452-5. doi: 10.1016/j.clindermatol.2015.04.006.
2. Yadav N, Madke B, Kar S, Prasad K, Gangane N. Hailey-Hailey disease. *In-dian Dermatol Online J*. 2016; 7:147-8. doi: 10.4103/2229-5178.178090.
3. Kollman N, Bass J. Generalized familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease) treated successfully with low-dose naltrexone. *JAAD Case Rep*. 2018; 4:725-27. doi: 10.1016/j.jidcr.2018.07.002.
4. Lapa T, Breslavets M. Treatment of Hailey-Hailey disease with narrowband phototherapy and acitretin: A case report. *JCMS Case Rep*. 2019; 7: 1-3. doi: 10.1177/2050313X19845221.
5. Vilela NV, Carvalho CGS, Carvalho GSM, Medeiro ACR, Kozmhinsky V, França ER. . Tratamento da doença de Hailey-Hailey com laser de CO2 fracionado: uma série de três casos. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2017; 9:91-93. doi: 10.1091/CM9.0000000000000093.
6. Tansini PB, Boff AL, Weber MB, Bonamigo RR. Familial "benign" pemphigus? Erythroderma and fatal outcome. *An Bras Dermatol*. 2020;95:75-7. Doi: 10.1016/j.abdp.2019.02.006.
7. Pinto SF, Peretti MC, Ghislandi C, Muka MM, Brenner FAM. Doença de Hailey-Hailey exclusiva da região perianal e vulval: relato de caso raro. *Rev. Med. UFPR* 4: 39-42 Jan-mar/2017. doi: <http://dx.doi.org/10.5380/rmu.v4i1.52256>.
8. Wang YM, Zeng YP, Zhao WL, Liu Y, Li L. Hailey-Hailey disease with lichenoid lesions around the anus. *Chin Medical J*. 2019;132: 738-40. doi: 10.1097/CM9.0000000000000097.
9. Chiaravalloti A, Payette M. Hailey-Hailey disease and review of manegement. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:1254-1257. doi: <http://dx.doi.org/11.5110/rmu.v4i1.55186>.

Gastrite Flegmonosa Aguda Causada por Infecção Estafilocócica: Um Desafio Diagnóstico

Luana Fernandes da Silva¹, Cibele Franz¹, Eliane Almeida do Valle¹, Beatriz Ofrante Inácio¹, Patrícia Yoshino¹, Mariana G. R. Serpa¹, Hamilton Souza da Silva¹, Mariana Fonseca Dottori¹, Alexandre dos Santos¹, Renata Cristina Amorim S. Verduc¹, Felipe Mota Mendonça²

Resumo

Gastrite flegmonosa aguda é uma entidade rara causada por bactérias que acometem a camada submucosa e muscular própria do estômago, podendo evoluir com complicações graves e fatais se não for diagnosticada precocemente. Apresentamos o caso de uma paciente feminina de 75 anos que desenvolveu a doença durante a internação por isquemia distal grave do pé esquerdo com sinais de infecção e necrose e que, devido ao diagnóstico e uso de antibióticos de amplo espectro de maneira precoce, evoluiu com desfecho favorável sem necessidade de gastrectomia.

Palavras-chave: gastrite flegmonosa aguda, gastrite supurativa, abdome agudo, infecções estafilocócicas, diagnóstico diferencial.

Acute Phlegmonous Gastritis Caused by a Staphylococcal Infection: A Diagnostic Challenge

Abstract

Acute phlegmonous gastritis is a rare entity caused by bacteria that affect the submucosal and muscular layer proper to the stomach and may evolve with severe and fatal complications if not diagnosed early. We present a 75-year-old female patient who developed the disease during hospitalization due to severe distal ischemia of the left foot with signs of infection and necrosis. Due to the early diagnosis and use of broad-spectrum antibiotics, evolved with a favorable outcome without the need for gastrectomy.

Keywords: acute phlegmonous gastritis, suppurative gastritis, abdomen, acute, staphylococcal infections, diagnosis diferencial.

Correspondência

Luana Fernandes da Silva
Hospital dos Servidores do Estado
Departamento de Clínica Médica
Rua Sacadura Cabral, 178 - Saúde
20221-161 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: mdluanafernandes@gmail.com

¹Setor de Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica do Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE), Rio de Janeiro-RJ, Brasil. ²Departamento de Gastroenterologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Introdução

A gastrite é uma inflamação da mucosa do estômago e é usualmente causada por agentes infecciosos ou imunomediada. Quando causada por outras bactérias que não a *Helicobacter pylori* é conhecida como gastrite flegmonosa¹⁻¹².

Tal entidade é rara e descrita desde o século XVIII. Acomete a camada submucosa e muscular própria do estômago de forma localizada ou difusa. A infecção pode se instalar, principalmente, por disseminação hematogênica de microorganismos piogênicos ou ainda por disseminação linfática ou contaminação direta através de lesão na parede gástrica, podendo evoluir com necrose, gangrena, peritonite e choque séptico^{2,3-10,11}.

As manifestações clínicas são diversas e inespecíficas (dor abdominal e/ou epigástrica, diarreia, náuseas, vômitos, hematêmese, febre, calafrios, hipotensão), atrasando o diagnóstico e aumentando a mortalidade da doença. Sintoma muito característico é o vômito purulento, porém é raro^{2-5,7,9,11,12}. A literatura é escassa em relação a idade de maior incidência, com relatos de casos que variam de 49 a 79 anos com predomínio no sexo feminino.

Os fatores de risco mais descritos são: injúria da mucosa gástrica, gastrite crônica, diabetes mellitus, malignidade, imunossupressão, alcoolismo, biópsia ou cirurgia gástrica prévia, história de procedimentos endoscópicos. Entretanto, também pode ser de etiologia idiopática e ocorrer em pacientes hígidos^{4-9,12}. Os agentes etiológicos mais relatados na literatura são: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus Mirabilis* e *Clostridium*. O *Streptococcus pyogenes* é considerado o agente causador mais comum (70% dos casos)^{2,4,6,7,9-11}.

O tratamento consiste no uso precoce de antibióticos de amplo espectro, sendo necessário, em casos refratários ou complicações graves, a ressecção cirúrgica ou drenagem do estômago^{2,4,5,7,12}. Atualmente a mortalidade varia entre 30-50%³⁻⁷.

Relato de Caso

Trata-se do caso uma paciente feminina de 75 anos internada em uma enfermaria de clínica médica para tratamento de isquemia crítica distal do pé esquerdo e de necrose do 4º e 5º pododáctilos.

A paciente era tabagista de 50 maços/ano, portadora de hipertensão arterial sistêmica, apresentava história de neoplasia de mama com mastectomia esquerda há 10 anos e câncer de reto tratado com cirurgia de Miles e confecção de bolsa de colostomia há 8 anos.

Admitida com anemia hipocrômica e microcítica sem história de perdas sanguíneas e com leucocitose com desvio para esquerda (hematócrito=11,8%; hemoglobina=3,9g/dl; HGM=24,2pg; VGM=73,3fl;

RDW=22,8%; leucócitos= 35 mil/mm³, 7% de bastões e 70% de segmentados), sendo iniciado ciprofloxacino e clindamicina para tratamento da necrose em pododáctilos, além de transfusão sanguínea de 2 concentrados de hemácias.

Após alguns dias de antibioticoterapia e da reposição de hemoconcentrados, apresentou discreta melhora laboratorial (hematócrito=22,5%; hemoglobina=7,6g/dl; HGM=28,9pg; VGM=85,6fl; RDW=19,6%; leucócitos=10.800mil/mm³; 6% de bastões e 58% de segmentados). Entretanto, no 10º dia de tratamento, apresentou nova piora dos parâmetros inflamatórios (leucócitos=20.800mil/mm³; 8% de bastões e 64% de segmentados). Foram, então, coletadas hemoculturas e trocado esquema antimicrobiano para meropenem e vancomicina. As hemoculturas posteriormente revelaram crescimento de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA).

Realizou-se endoscopia digestiva alta (EDA) para investigação da anemia, que evidenciou pólipos sésseis em bulbo duodenal sem sinais de sangramento. No dia 11º de internação, a paciente evoluiu com dor abdominal difusa, náuseas e vômitos incoercíveis. No exame do abdômen, apresentava distensão abdominal, dor difusa à palpação, sem peritonite. Realizada tomografia computadorizada (TC) de abdome sem contraste e feito diagnóstico de suboclusão intestinal. Optou-se por tratamento conservador (dieta zero, hidratação venosa e sonda nasogástrica em sifonagem) com boa evolução do quadro.

Após 4 dias de dieta zero, foi prescrita nutrição parenteral total (NPT). No 18º dia de internação, foi iniciada dieta oral líquida de prova. Entretanto, no 21º dia, surgiu novo quadro de dor abdominal, náuseas e vômitos com grande drenagem de conteúdo gástrico pela sonda nasogástrica. Como o exame físico afastou possibilidade de nova suboclusão intestinal, uma segunda EDA evidenciou moderada estase biliar gástrica, pólipos sésseis em bulbo duodenal de aspecto inflamatório, gastrite endoscópica enantematosa de antro e compressão extrínseca em corpo gástrico (Figura 1).

Nova TC de abdome com contraste oral foi realizada para esclarecimento da compressão extrínseca gástrica vista na EDA. Exame esse que demonstrou áreas de espessamento parietal gástrico difuso com aspecto lobulado ao nível do fundo, corpo e antro gástrico, duodeno e alças de delgado, principalmente jejuno proximal, espessados (Figuras 2 e 3). Aventada, então, a hipótese de gastrite flegmonosa pelo aspecto radiológico da lesão. Como nesse momento a paciente ainda apresentava drenagem gástrica de alto débito (>1000ml em 24hs), foi mantida a sonda nasogástrica em sifonagem e a nutrição parenteral total.

Figura 1. EDA evidenciando sinais de gastrite enantematosa de antro

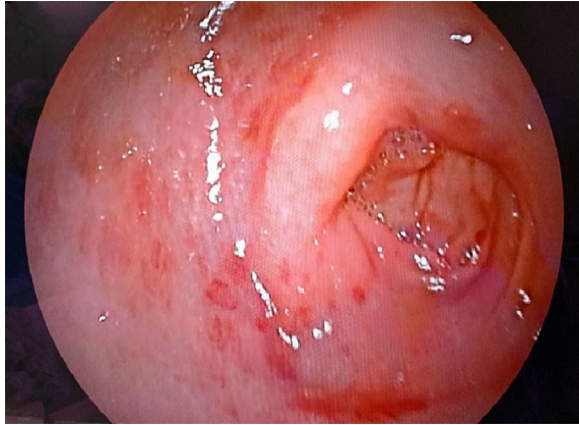


Figura 2. TC de abdome com contraste oral - corte sagital - mostrando o espessamento da parede gástrica

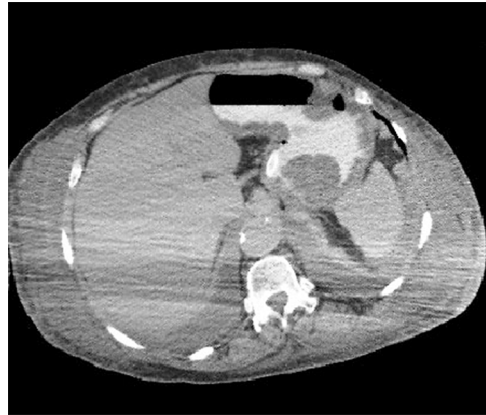
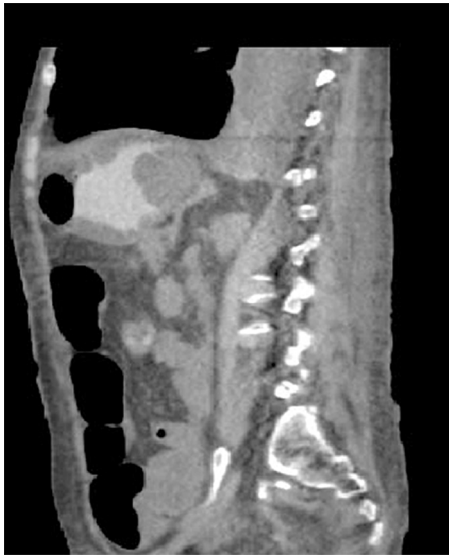


Figura 3. TC de abdome com contraste oral - corte axial - mostrando o espessamento da parede gástrica



A paciente permaneceu com distensão abdominal, queda do estado geral e parâmetros inflamatórios elevados mesmo em vigência de antibioticoterapia de amplo espectro (leucócitos=25mil/mm³, 4% de bastões e 78% de segmentados). Sendo assim, a amputação dos pododáctilos do pé esquerdo foi priorizada por ser possivelmente o foco primário da infecção estafilocócica.

Dias após a amputação, o quadro clínico se mantinha e uma ecoendoscopia digestiva alta foi realizada, a qual evidenciou áreas de espessamento da terceira camada (submucosa) de aspecto inespecífico na parede gástrica do fundo e transição de corpo e antro, estando relacionado, diante do contexto clínico, à fase de melhora clínica de gastrite flegmonosa (Figura 4). Optado, portanto, pela manutenção do tratamento com meropenem e vancomicina. Após 40 dias de tratamento houve melhora clínica e laboratorial e a paciente recebeu alta hospitalar.

Figura 4. Ecoendoscopia evidenciando áreas de espessamento da terceira camada com heterogeneidade da sua ecotextura na parede do fundo e transição do corpo e antro gástricos



Discussão

Gastrite flegmonosa é uma entidade rara e com elevada mortalidade, principalmente pela apresentação clínica inespecífica, o que torna o seu diagnóstico tardio. Assim como pela sua gravidade e dificuldade na confirmação diagnóstica^{2,10}.

A paciente em questão apresenta-se dentro da faixa etária de outros relatos de casos. Em relação aos fatores de risco conhecidos, tabagismo (com elevada carga tabágica), doença maligna prévia (neoplasias de mama e reto já tratadas) e infecção (necrose parcial de pododáctilo esquerdo com sinais de infecção) estavam presentes na história clínica desse caso.

Sintomas de suboclusão intestinal, que surgiram durante a internação, foram os primeiros sintomas gastrointestinais. Apesar do tratamento conservador implementado, melhora clínica evidente (com retorno da peristalse e resolução completa da distensão abdominal), surgiram dor abdominal e náuseas com vômitos intensos. Exames laboratoriais mostravam piora dos padrões inflamatórios mesmo em vigência de antibioticoterapia de amplo espectro. Gastrite flegmonosa foi um dos diagnósticos diferenciais nesse momento.

O diagnóstico definitivo é feito através da identificação da bactéria no material coletado da parede gástrica, porém algumas vezes não é possível isolar o microrganismo. O diagnóstico presuntivo se baseia nos exames de imagem, como a TC de abdome, que demonstra espessamento difuso ou localizado da parede gástrica e áreas de hipodensidade intramural, ou a ecoendoscopia digestiva alta, que também evidencia espessamento da parede gástrica e áreas anecóicas^{2,5,7-9,11,12}.

cas^{2,5,7-9,11,12}.

O tratamento consiste na terapia antimicrobiana empírica de amplo espectro, sendo que não há consenso na literatura do tempo que o mesmo deve ser instituído para a cura do paciente. Além disso, muitos pacientes evoluem com complicações graves, necessitando de drenagem do estômago e gastrectomia total^{2,4,5,12}.

No caso relatado, o diagnóstico de gastrite flegmonosa aguda por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) foi baseado em achados clínicos e de imagem, e nos resultados das hemoculturas, uma vez que não foi possível punção da parede gástrica através da ecoendoscopia. Isso ocorreu devido ao fato da infecção da submucosa gástrica já estar em processo de resolução quando o exame foi realizado. Essa resolução foi atribuída ao início precoce dos antibióticos para tratamento de outro foco infeccioso, no caso, a necrose do pé.

Sendo assim, acreditamos que o fato de a paciente ter desenvolvido a complicação internada, com acesso precoce aos exames de diagnóstico e antibioticoterapia, favoreceu uma melhor evolução, sem necessidade de abordagem cirúrgica.

O caso relatado demonstra que a gastrite flegmonosa aguda é um importante diagnóstico diferencial de abdome agudo. O início precoce do tratamento com antibióticos de amplo espectro é capaz de melhorar o prognóstico dos pacientes acometidos pela doença, evitar as suas complicações e reduzir a mortalidade dos pacientes acometidos por essa entidade clínica.

Referências

- Feldman M, Jensen P J. Gastritis: Etiology and diagnosis [Internet]. In Up to date; 2020 [cited 2021 Sep 16]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/gastritis-etiology-and-diagnosis/>
- Feldman M, Friedman L S, Brandt L J. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management (Gastrointestinal & Liver Disease) - 2 Volume Set. 9th Edition. Saunders Elsevier; 2014. 2544p.
- Yang H, Yan Z, Chen J, Xie H, Wang H, Wang Q. Diagnosis and treatment of acute phlegmonous gastritis: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(18).
- Ramphal W, Mus M, Nuytinck HKS, Heerde MJV, Verduin CM, Gobardhan PB. Sepsis caused by acute phlegmonous gastritis based on a group A *Streptococcus*. *Journal of Surgical Case Reports*. 2018;8, 1-3.
- Morimoto M, Tamura S, Hayakawa T, et al. Phlegmonous gastritis associated with group a streptococcal toxic shock syndrome. *Internal Medicine*. 2014;53(22):2639-2642.
- Iqbal M, Saleem R, Ahmed S, Jani P, Alvarez S, Tun HW. Successful Antimicrobial Treatment of Phlegmonous Gastritis: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Hematol*. 2018 Sep 16;2018:8274732.
- Saeed S, Alothman S, Saeed K, Ahmed L, Gray S. Phlegmonous Gastritis in a Bariatric Patient After Sleeve Gastrectomy. *Cureus*. 2019;11(10):e5898.
- Park CW, Kim A, Cha SW, Jung SH, Yang HW, Lee YJ, et al. A case of phlegmonous gastritis associated with marked gastric distension. *Gut and liver* 2010;4:415-8.
- Rada-Palomino A, Muñoz-Duyos A, Pérez-Romero N, Vargas-Pierola H, Puértolas-Rico N, Ruiz-Campos L, et al. Phlegmonous gastritis: a rare entity as a differential diagnostic of an acute abdomen. Description of a case and a bibliographic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106:418-24.
- Kobus C, van den Broek JJ, Richir MC. Acute gastric necrosis caused by a β -hemolytic streptococcus infection: a case report and review of the literature. *Acta Chir Belg*. 2020 Feb;120(1):53-56.
- Kato K, Tominaga K, Sugimori S, Nagami Y, Kamata N, Yamagami H, et al. Successful Treatment of Early-Diagnosed Primary Phlegmonous Gastritis. *Intern Med*. 2015;54(22):2863-6. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4257. Epub 2015 Nov 15. PMID: 26567999.
- Kim SK, Ko SH, Jeong KY, Lee JS, Choi HS, Hong HP. Acute Phlegmonous Gastritis Complicated by Subphrenic Abscess. *Journal of Emergency Medicine*. 2021 Mar;60(3):e49-e52. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.10.019>

Infestação por Tungíase em Portador de HIV Tratado com Ivermectina e Vaselina Salicilada 20%: Um Relato de Caso

Gabriela Figueirôa Melo¹, Larissa Waderley da Nóbrega Farias de Sousa¹, Lavínia Paola Vega Souto Maior², Víctor Hugo Nogueira Tiburtino³, Nilma Maria Pôrto de Farias Cordeiro de Medeiros⁴, Luciana Cavalcanti Trindade⁵

Resumo

Introdução: A tungíase é uma doença causada pela penetração da pulga fêmea *Tunga penetrans* que afeta especialmente a população de baixa renda, que anda descalça e vive em áreas rurais e locais em que a higiene e as condições são precárias. **Descrição do caso:** Paciente do sexo masculino, 42 anos, portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV) compareceu ao serviço de infectologia com queixas de múltiplas lesões em membros inferiores. Por meio de avaliação clínica e exames, o diagnóstico de infestação por tungíase foi estabelecido. Após a confirmação, foi indicado a remoção cirúrgica sob raquianestesia devido à quantidade excessiva de lesões. Contudo, em virtude da indisponibilidade de bloco cirúrgico, iniciou-se o tratamento com ivermectina oral e vaselina salicilada 20% até melhora clínica do paciente. Os parasitas foram mecanicamente retirados.

Discussão: A tungíase é uma doença negligenciada que afeta comumente mãos, dedos, pés, calcanhares e solas. O seu diagnóstico acontece por meio de investigação clínica e pode ter auxílio da dermatoscopia. Confirmado o diagnóstico, é crucial que a tungíase seja tratada adequadamente, a fim de evitar complicações do quadro clínico. **Conclusões:** Apresentamos o caso de um paciente portador de HIV com infestação acentuada por tungíase que foi tratado com sucesso com ivermectina e vaselina salicilada 20%. Esse tratamento foi eficiente, de baixo custo e sem apresentar riscos de um procedimento cirúrgico.

Palavras-chave: Tungíase, doenças negligenciadas, infestação de *Tunga*.

Tungiasis Infestation in an HIV Patient Treated with Ivermectin and 20% Salicylated Petroleum Jelly: A Case Report

Abstract

Introduction: Tungiasis is a disease caused by the penetration of the female flea *Tunga penetrans* that especially affects the low-income population, who walks barefoot and lives in rural areas and places where hygiene and conditions are precarious. **Case description:** A 42-year-old male patient with the human immunodeficiency virus (HIV) came to the infectology service with complaints of multiple lesions in the lower limbs. Through clinical evaluation and examinations, the diagnosis of tungiasis infestation was established. After confirmation, surgical removal under spinal anesthesia was indicated due to the excessive amount of lesions. However, due to the unavailability of the operating room, treatment with oral ivermectin and 20% salicylated petroleum jelly was started until the patient's clinical improvement. The parasites were mechanically removed. **Discussion:** Tungiasis is a neglected disease that commonly affects hands, fingers, feet, heels and soles. Its diagnosis is made through clinical investigation and may be aided by

¹Médicas especializandas em Dermatologia pela Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa (PB), Brasil. ²Interna do curso de Medicina pela Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa (PB), Brasil. ³Médico Infectologista do Complexo Hospitalar de Doenças Infectocontagiosas Dr. Clementino Fraga João Pessoa (PB), Brasil. ⁴Médica infectologista do Complexo Hospitalar de Doenças Infectocontagiosas Dr. Clementino Fraga e Hospital Universitário Lauro Wanderley, João Pessoa (PB), Brasil. ⁵Médica dermatologista do Complexo Hospitalar de Doenças Infectocontagiosas Dr. Clementino Fraga e preceptora da residência em Dermatologia da Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa (PB), Brasil.

Correspondência

Gabriela Figueirôa Melo
Avenida Frei Galvão, 12, Gramame
58067-695 - João Pessoa/PB
Brasil
E-mail: gabriela_figueiroa@hotmail.com

dermoscopy. Once the diagnosis is confirmed, it is crucial that tungiasis is treated properly in order to avoid complications of the clinical picture. **Conclusion:** We present a case of a patient with HIV with severe tungiasis infestation who was successfully treated with ivermectin and 20% salicylated petroleum jelly. This treatment was efficient, low-cost and without the risks of a surgical procedure.

Keywords: Tungiasis, neglected diseases, *Tunga* infestation.

Introdução

A tungíase consiste numa ectoparasitose causada pela penetração da pulga fêmea *Tunga penetrans*^{1,2} na pele de humanos e de outros mamíferos². A tungíase é uma das doenças tropicais negligenciadas que se constitui como um problema de saúde pública em regiões endêmicas, como nas Américas do Sul e Central, Caribe, África subsaariana³ e no oeste da Índia, sendo incomum na América do Norte e na Europa⁴. Nessas regiões endêmicas, as pessoas que são mais acometidas por essa doença são as crianças de faixa etária entre 5-14 anos e idosos².

O diagnóstico dessa doença é geralmente realizado por meio dos achados clínicos, aliados por exames dermatoscópicos⁵. Em áreas endêmicas, o seu diagnóstico pode representar um desafio, sendo fundamental que ocorra de forma precisa e precoce, a fim de evitar agravamentos futuros e diminuir a sua transmissão⁶. Após a confirmação do diagnóstico, é imprescindível que a tungíase seja devidamente tratada, pois quando não tratada pode provocar deformações, perda das unhas, desfiguração dos pés e úlceras com necrose tecidual extensa, podendo dificultar o andar, auto-amputação dos dedos e nos casos mais graves pode causar imobilidade².

Diante do exposto, este trabalho objetivou relatar o caso clínico de um paciente portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV) com infestação acentuada por tungíase, que foi tratado com ivermectina e vaselina salicilada 20%.

Descrição do caso

Paciente do sexo masculino, 42 anos, artesão, procedente da zona rural, portador de HIV há cerca de 14 anos, procurou o serviço de infectologia com queixas de múltiplas lesões em membros inferiores há, aproximadamente, um mês de evolução. As lesões

eram dolorosas, pouco pruriginosas, de odor fétido e conglomeradas, sendo algumas lesões de aspecto verrucoso (Figuras 1 e 2). O paciente referiu febre nos últimos 15 dias e apresentava discreto edema em membros inferiores. Fez uso de penicilina benzatina para tratar a infecção secundária associada, sem melhora. À época desenvolveu neurotoxoplasmose, que foi tratada, mas manteve como seqüela um déficit motor em membro superior esquerdo. O paciente fazia uso irregularmente do esquema antirretroviral zidovudina + lamivudina + atazanavir. À admissão mostrava-se em estado geral regular, consciente, orientado e afebril ao toque. O exame dermatológico identificou múltiplas lesões nodulares de coloração amarelada, com ponto enegrecido ou acastanhado central, em ambos os pés e terço inferior das pernas, aglomeradas, sendo algumas de aspecto verrucoso, dolorosas, sugerindo infecção secundária. Os exames laboratoriais (hemograma e bioquímica) estavam dentro dos parâmetros normais. Sorologias para Hepatites B e C negativas e teste rápido para Sífilis não reagente. Estabelecido os diagnósticos de infestação por tungíase e infecção bacteriana secundária, procedeu-se ao internamento hospitalar e tratamento da infecção bacteriana com Ampicilina/Sulbactam durante 14 dias. Quanto ao tratamento da tungíase, foi indicada formalmente a remoção cirúrgica sob raquianestesia em virtude da quantidade excessiva de lesões. Devido à indisponibilidade de bloco cirúrgico, optou-se por iniciar tratamento com Ivermectina oral 12 mg por dia durante 10 dias (dose ajustada com o peso 200 mcg por dia) e vaselina salicilada 20% até melhora clínica, e administração de vacina antitetânica. Os locais das lesões foram macerando, descamando e os parasitas foram mecanicamente retirados a partir do quarto dia de tratamento sem a necessidade de anestesia (Figura 3). A alta ocorreu após a retirada de todos os parasitas com significativa melhora clínica (Figura 4).

Figura 1. Infestação por tungíase em pé esquerdo antes do tratamento



Figura 2. Infestação por tungíase em pé e perna direita antes do tratamento



Figura 3. Aspecto das lesões do pé direito após quatro dias de tratamento



Figura 4. Evolução da lesão, apresentando melhora significativa após o tratamento

Discussão

A tungiase consiste em uma infestação parasitária de pele por causa da penetração das pulgas de areia (*Tunga penetrans*)³. A *Tunga penetrans* pertence ao gênero *Tunga*, família *Tungidae* e é considerada a menor das pulgas, com tamanho de até 1mm⁷. Essas pulgas apresentam diferentes nomes em torno do mundo. No Brasil, é conhecida como bicho de pé e no México, Colômbia, Equador e Venezuela como *nigua*. Já no Paraguai, é chamada de *niguá tü*. No Peru e Argentina, é conhecida como pique. Nos países de língua inglesa, como Quênia, Uganda, Estados Unidos, Reino Unido e Austrália, é conhecida como *jigger*, *chigger* e *sand flea*².

A tungiase acomete principalmente pessoas de baixa renda, que andam descalças, moram em áreas rurais⁷ e locais em que a higiene e as condições são precárias⁵. Essa doença, normalmente, afeta mais as áreas dos pés, das mãos, dos dedos, das solas e dos calcanhares², como ocorreu no nosso paciente. As complicações mais comuns incluem abscessos, úlceras, linfangite, gangrena, sepse e tétano. Essa doença pode provocar muita morbidade⁵.

Durante a penetração da pulga, um dos principais sintomas é o prurido. No início da hipertrofia do parasita ocorre o surgimento de uma mancha central marrom de 0,5 mm a 2 mm circundada por área eritematosa. Já na hipertrofia máxima surge uma zona circular branca com diâmetro de 3 mm a 10 mm com um pequeno ponto preto central, no qual os sintomas mais frequentes são calor, coceira, sensibilidade, edema, eritema e descamação da camada córnea no entorno da lesão. Quando acontece a involução da lesão, em cerca de três semanas, há redução da zona hipertrófica depois da penetração. Após o parasita ser removido do corpo, resíduos clínicos podem ser vistos do período entre a semana 6 e meses depois da penetração⁸.

O diagnóstico da tungiase ocorre por meio de investigação clínica, podendo ser ajudado pela dermatoscopia⁵. O diagnóstico diferencial inclui miíase, veruga vulgar, unha encravada do pé, paroníquia aguda, granuloma micótico, melanoma maligno e picadas de

artrópodes⁹. Apesar de não haver um tratamento padrão para essa doença, o tratamento recomendado ocorre por meio da remoção cirúrgica do parasita com material esterilizado, sendo indispensável que as lesões sejam removidas por completo².

Em relação a melhor alternativa terapêutica nos casos disseminados, não se tem um consenso. Contudo, a literatura reporta algumas medicações orais e de uso tópico que apresentam durações e doses distintas. As medicações de uso oral relatadas são niridazole-30 mg/kg; ivermectina (12 mg por semana) durante cinco semanas; ivermectina 6 mg, com prescrição de três comprimidos por dia por sete dias ou ivermectina 200 mcg/kg em dose única; tiabendazol 25 mg/kg em uma ou duas doses diárias por três a cinco dias ou numa dose de três comprimidos de 500 mg/dia durante cinco a dez dias. Já as medicações de uso tópico citadas são vaselina salicilada 20%, ivermectina, tiabendazol e metrifonato¹⁰.

Nos anos 70, a ivermectina, que é um antiparasitário, foi desenvolvida. Essa medicação apresenta boa absorção por via oral, sendo totalmente excretada pelo sistema biliar. A ivermectina possui uma meia-vida de cerca de 12 horas. Essa medicação permite o estímulo de descargas do ácido gama aminobutírico (Gaba) em terminações nervosas do parasita, elevando a fixação do Gaba em receptores das terminações nervosas. Dessa forma, há interrupção dos impulsos nervosos que causa a morte e paralisia do parasita. No entanto, em caso de hipersensibilidade à droga, há contra-indicação dessa medicação, além de precisar de medidas preventivas em lactantes e crianças que pesam menos de 15 kg¹⁰.

No que se refere ao uso da vaselina salicilada 20% para pacientes com tungiase, o tratamento é simples e barato. Esse medicamento promove a morte do parasita devido à sua ação queratolítica, possibilitando simples extração com a utilização de pinça dos parasitas mortos. A literatura relata casos em que o uso de vaselina salicilada 20% agiu de forma eficaz no tratamento da tungiase, matando o parasita e facilitando a sua remo-

ção¹¹. Além disso, é fundamental verificar se o paciente possui a vacinação contra o tétano, bem como o tratamento antisséptico local depois da extração do parasita, a fim de evitar qualquer infecção bacteriana^{11,12}.

Para o controle do parasita, a melhor alternativa é a profilaxia primária devido à limitação do tratamento da tungíase. O incentivo à prevenção primária é fundamental, por exemplo, a utilização de sapatos fechados. Além disso, é importante que haja a prevenção secundária por meio de ações de educação em saúde, a fim de educar a comunidade para fazer os autoexames periódicos⁴. É preciso também avisar aos viajantes acerca dos cuidados adequados que devem ser tomados

durante viagens em regiões endêmicas¹².

Conclusão

Descrevemos um caso de infestação acentuada por tungíase em um portador do vírus HIV com excelente resposta terapêutica. O tratamento com associação da vaselina salicilada 20% tópica com ivermectina oral mostrou ser eficaz, de baixo custo e sem os riscos inerentes de um procedimento cirúrgico. Contudo, para essa associação são necessários mais estudos específicos, tendo em vista uma maior segurança no tratamento dessa doença, ainda bastante comum em nosso meio, mas fortemente negligenciada.

Referências

1. Pallangyo P, Nicholaus P. Disseminated tungiasis in a 78-year-old woman from Tanzania: a case report. *J of Medical Case Rep.* 2016;10:1-4.
2. Abrha S, Heukelbach J, Peterson GM, Christenson JK, BPharm SC, Kosari S, Bartholomeus A, Feldmeier H, Thomas J. Clinical interventions for tungiasis (sand flea disease): a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:e234-e245.
3. Wafula ST, Ssemugabo C, Namuhani N, Musoke D, Ssempebwa J, Halage AA. Prevalence and risk factors associated with tungiasis in Mayuge district, Eastern Uganda. *Pan Afr Med J.* 2016;24:1-9.
4. Oliveira IS, Moreira BSV, Pereira SO, Castro ASB, Moreira TR, Santana LA. Tungíase Atualidades Clínicas. *J Bras Med.* 2014;102(6):7-10.
5. Ortega-Narváez A, Vásquez-Arteaga LR, Cujar-Otero O, Madroñero-Daza J, Caba-Bautista G. Tungiasis en el área urbana de Popayán, Colombia: reporte de caso. *Biomédica.* 2021;41:8-16
6. Sikka N, Siev A, Boyer R, Pourmand A. Tungiasis, a rare case of plantar inflammatory disease, a review of travelers skin lesions for emergency providers. *Am J Emerg Med.* 2019; 37:1215.e5-1215.e7.
7. Kandi V. Tungiasis Presenting as Onychomycosis: Probably the First Report of Flea Infestation of the Nail Observed Using Modified Potassium Hydroxide Mount Technique. *Cureus.* 2018;10: 1-8.
8. Tardin Martins AC, Brito AR, Kurizky PS, Gonçalves RG, Santana YRT, Carvalho FCA, Gomes CM. The efficacy of topical, oral and surgical interventions for the treatment of tungiasis: A systematic review of the literature. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15:1-7.
9. Michael BG, Fikru C, Teka T. Tungiasis: An overview. *J Parasitol Vector Biol.* 2018;10:66-72.
10. Gatti FR, Oliveira CM, Servilha TR, Sanchez APG. Generalized tungiasis treated with ivermectin. *An Bras Dermatol.* 2008;83:339-42.
11. Clyti E, Couppie P, Deligny C, Jouary T, Sainte-Marie D, Pradinaud R. Efficacité de la vaseline salicylée à 20 % dans le traitement des tungoses profuses. A propos de huit observations en Guyane Française. *Bull Soc Pathol Exot.* 2003;96:412-414.
12. Fich F, Barrio-Díaz PB, Kam S, Celle V, Concha M, Kolbach M, Carrasco-Zuber JEC. Tungiasis, una enfermedad tropical emergente en Chile. Comunicación de tres casos clínicos importados. *Rev Chilena Infectol.* 2013;30:676-679.

Jejum Perioperatório e suas Implicações em Crianças e Adolescentes: Uma Revisão Sistemática

Thaiane Moulin Maia¹, Deborah Marotto Rivas¹, Carine da Silva Cardinelli Goulart¹, Cássia Viviane Borges Lordello¹, Rosane Valéria Viana Fonseca Rito², Célia Cohen²

Resumo

O jejum pré-operatório de 8 a 12 horas começou a ser aplicado após a observação de aspiração de sólidos em cirurgias com aplicação de anestesia geral, com intuito de evitar complicações. No entanto, estudos sugerem que, em crianças saudáveis, o tempo de esvaziamento gástrico é curto e que um jejum longo, de 8 a 12 horas, prejudica a sua condição metabólica, aumentando o catabolismo e elevando o estresse cirúrgico. O presente estudo investigou os efeitos da abreviação de jejum perioperatório em crianças e adolescentes a partir de uma revisão sistemática da literatura. Para tanto, foi feita uma busca nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Ovid MEDLINE e EMBASE. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados publicados entre 2000 e 2020, nos idiomas inglês, português e espanhol, que tivessem como intervenção a abreviação de jejum. Sete estudos foram selecionados para extração de dados. Dentre eles, 42,8% evidenciaram que a abreviação do jejum provocou redução de náuseas e vômitos, reduziu a dor e sede dos pacientes e não influenciou significativamente no resíduo gástrico ou no pH gástrico. 28,6% dos estudos mostraram a redução da irritabilidade no grupo que fez jejum mais curto. Em outros 28,6%, o jejum abreviado foi relacionado com aumento da sensação de bem-estar dos pacientes. Os resultados sugerem que a abreviação do jejum é uma abordagem promissora e segura, que fornece benefícios para crianças e adolescentes.

Palavras-chave: jejum, pediatria, cuidados peri-operatórios.

Preoperative Fasting and its Effects in Children and Adolescents: A Systematic Review

Abstract

Standard preoperative fasting period, from 8 to 12 hours, was first applied after the observation of solids aspiration in surgeries with general anesthesia, in order to prevent complications. However, studies suggest that, in healthy children, gastric emptying time is brief and, that a long fasting period, from 8 to 12 hours, may damage their metabolic condition, increasing catabolism and surgical stress. The present study aimed to investigate the effects of pre and postoperative fasting period abbreviation in children and teenagers, through a systematic review of the literature. A search was made using the databases Pubmed, Lilacs, Ovid MEDLINE and EMBASE. Randomized clinical trials published between 2000 and 2020, in English, Portuguese or Spanish, with fasting abbreviation period as an intervention, were included. Seven studies were selected for data extraction. Among them, 42,8% showed that fasting abbreviation reduced nausea and vomiting, reduced pain and thirst for patients and did not significantly influence gastric emptying or gastric pH. 28,6% of the studies observed irritability reduction in the group with a shorter fasting period. In other 28,6%, the abbreviated fasting

Correspondência

Thaiane Moulin Maia
Rua Mario Santos Braga, 30, 4º andar,
Valonguinho, Centro
24020-140 - Niterói/RJ
Brasil
E-mail: thaianemoulin@id.uff.br

¹Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense. ²Departamento de Nutrição e Dietética, Faculdade de Nutrição Emília de Jesus Ferreiro, Universidade Federal Fluminense.

was related to an increase in patients' sense of well-being. The results suggest that fasting abbreviation period is a promising and safe approach, that provides benefits to children and teenagers.

Keywords: fasting, pediatrics, perioperative care.

Introdução

O jejum pré-operatório começou a ser amplamente implantado em 1946, após o obstetra Mendelson observar a aspiração de sólidos em cirurgias com aplicação de anestesia geral, tendo como principal objetivo evitar complicações respiratórias provocadas pela aspiração de conteúdo gástrico. Assim, os pacientes deveriam ingerir sua última refeição de 8 a 12 horas antes do processo cirúrgico¹.

Por outro lado, já existem estudos evidenciando que, em crianças saudáveis, o tempo de esvaziamento gástrico é curto e que um jejum longo, de 8 a 12 horas, prejudica a condição metabólica dos pacientes, aumentando o catabolismo e elevando o estresse cirúrgico. Além disso, o jejum prolongado pode resultar em fome, sede e ansiedade para o paciente^{2,3}.

O procedimento cirúrgico altera a homeostase do organismo, resultando em um estado de estresse metabólico, que é potencializado pelos longos períodos de jejum⁴. O jejum prolongado gera diminuição dos níveis de insulina, aumento de glucagon e aumento da resistência à insulina, o que pode se estender por até três semanas após a operação⁵.

Pacientes pediátricos são submetidos, com frequência, a longos períodos de jejum perioperatório. Esses prolongamentos das horas de abstenção alimentar podem provocar fome; sede e desidratação; irritabilidade; hipoglicemia, principalmente nas crianças mais jovens, que possuem menor reserva de glicogênio; cefaleia; e demora para acordar da anestesia, o que gera apreensão e desconforto, tanto para o paciente, como para o acompanhante³.

Um estudo conduzido com 39 crianças submetidas a cirurgias eletivas, em um Hospital Terciário, observou que o tempo médio de jejum pré-operatório nesta instituição, durante o período estudado, foi de 10 horas⁶. Este resultado não está de acordo com os novos protocolos mais amenos de jejum. As novas diretrizes têm o objetivo de reduzir os danos perioperatórios, os riscos de hipoglicemia e desidratação, e de proporcionar maior conforto aos pacientes, sem aumentar os índices de aspiração pulmonar durante as cirurgias. São exemplos desses protocolos o europeu Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) e o brasileiro ACEleração da Recuperação Total Pós-Operatória (ACERTO)⁷.

Segundo o Projeto ACERTO, o jejum pré-operatório recomendado para a maioria dos pacientes que serão submetidos a cirurgias eletivas deve ser de 6 a 8 horas antes da indução anestésica para sólidos. Já o jejum de líquidos claros com maltodextrina deve ser de até 2 horas antes da anestesia, excluindo-se os pacientes que apresentam retardo no esvaziamento esofágico ou gástrico. Além disso, devem ser excluídos os procedimentos de emergência⁸.

O protocolo europeu ERAS também permite a ingestão de alimentos sólidos leves até 6 horas antes da cirurgia e de líquidos (chá, café e suco de frutas coados) até 2 horas antes do procedimento cirúrgico⁹.

As recomendações da American Society of Anesthesiologists (ASA), atualizadas em 2017, também são de jejum de 2 horas de líquidos claros em crianças¹⁰. Já a European Society For Paediatric Anaesthesiology (ESPA) publicou, em fevereiro de 2018, uma declaração atualizando sua recomendação de jejum para líquidos claros em crianças de 2 horas para 1 hora antes da anestesia^{3,11,12}.

Tendo em vista o cenário atual de mudanças de protocolo de jejum perioperatório, e os impactos que o jejum prolongado provoca no metabolismo, esse estudo buscou identificar e revisar a literatura sobre a abreviação do jejum perioperatório em crianças e adolescentes, a fim de comparar a efetividade e a segurança da abreviação do jejum pré-operatório em relação ao protocolo padrão de jejum em crianças e adolescentes.

Métodos

O presente estudo se propõe a realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, que avaliaram diferentes tipos de jejum pré-operatório (duração, consistência ou volume da dieta). Esta revisão sistemática foi cadastrada na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), gerando o código de registro CRD42021227968. O estudo seguiu o protocolo determinado por Higgins e Green¹³ e foi conduzida de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA)^{14,15}. O quadro 1 resume as questões da pesquisa segundo o acrônimo PICOS (população, intervenção, controle, desfecho e desenho do estudo).

Quadro 1. Questões da pesquisa "O jejum pré-operatório e suas implicações em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática" (2021) seguindo a estratégia PICOS

População	Crianças de 0 a 18 anos submetidas a anestesia geral para procedimento cirúrgico
Intervenção	Intervenções que visem a abreviação do jejum pré-operatório, incluindo: (1) tempo de jejum pré-operatório inferior a 8h, (2) administração de dieta líquida 2h antes da anestesia, (3) retorno precoce da alimentação no pós-operatório
Controle	Grupo de comparação observacional com período de jejum total pré-operatório igual ou superior a 8 horas submetido a anestesia geral
Desfecho	Complicações pós-operatórias, aspiração/regurgitação, pneumonia, tempo de internação, tempo de jejum pré e pós-operatório, dia da primeira evacuação depois da cirurgia, náuseas, vômitos, distensão abdominal, volume de resíduo gástrico, pH gástrico, fome, sede ou desidratação, bem-estar, irritabilidade, glicemia e dor, deiscência de anastomose, infecção da ferida, infecções, óbito
Desenho	Ensaios clínicos randomizados

Foram incluídos estudos realizados com crianças e adolescentes entre 0 e 18 anos, com indicação de procedimento cirúrgico com uso de anestesia geral, submetidos a jejum perioperatório. Foram considerados procedimentos cirúrgicos os de laparotomia, laparoscopia e os procedimentos radiológicos e endoscópicos. Foram excluídos estudos que tinham como população crianças prematuras e os procedimentos que fizeram uso de anestesia local.

Os desfechos clínicos estudados (primários e secundários) foram: complicações pós-operatórias, aspiração/regurgitação, pneumonia, tempo de internação, tempo de jejum pré e pós-operatório, dia da primeira evacuação depois da cirurgia, náuseas, vômitos, distensão abdominal, volume de resíduo gástrico, pH gástrico, fome, sede ou desidratação, bem-estar, irritabilidade, glicemia, dor, deiscência de anastomose, infecção da ferida, infecções e óbito.

Foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Lilacs, Ovid MEDLINE e EMBASE para busca de artigos publicados no período entre 2000 e 2020, utilizando a seguinte estratégia de busca: (((Preoperative Fasting[mh] OR Surgical Procedures Fasting[mh] OR Fasting*[tiab] OR surgery fasting*[tiab]) AND ((Children[mh] OR pediatric[mh] OR kid[mh] OR neonate[mh] OR toddler[mh] OR adolescent[mh] OR baby[mh] OR child*[tiab])) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])))). Esta estratégia foi adaptada de acordo com as especificidades de cada base de dados. As listas de referências dos artigos incluídos também foram revistas para avaliação de estudos relevantes. Esta etapa foi iniciada em 09/11/2020 e finalizada em 12/02/2021.

Estudos originais completos publicados em português, inglês e espanhol foram considerados para inclusão nesta revisão. Duplicatas e estudos irrelevantes foram excluídos utilizando o *Rayyan Qatar Computer Research Institute* (Rayyan QCRI), de versão única criado em 2014 e disponível para acesso no link <http://rayyan.qcri.org>. Esse programa é um gerenciador de referências e também auxilia na tomada de decisões em caso de divergências entre os revisores envolvidos no estudo¹⁶.

Os títulos e resumos de todos os artigos identificados através dos critérios de busca foram revisados por dois autores independentemente. Os textos completos dos artigos remanescentes, então, foram revisados.

A qualidade e confiabilidade dos estudos foi avaliada pela escala de Jadad et al.¹⁷, que determina se as pesquisas são randomizadas, randômicas ou aleatórias (1 ponto para randomizado e mais 1 ponto para

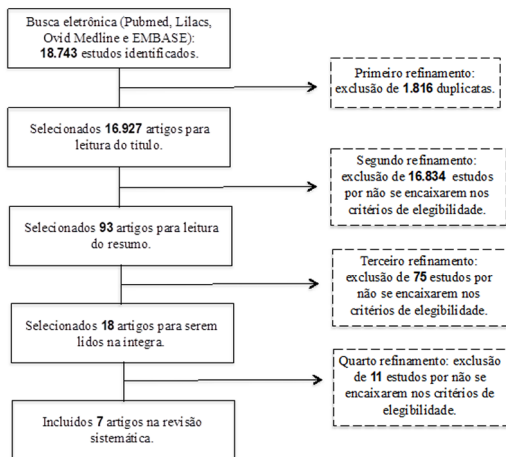
randomização adequada) e atribui aos estudos notas baseadas no fato de terem ou não aspectos que contribuem para maior confiabilidade e qualidade, como randomização, especificação de critérios de inclusão ou exclusão, o fato de ser duplo-cego (1 ponto para cegamento e mais 1 para cegamento adequado) e se tem descrição das perdas (apenas 1 ponto). Essa escala fornece notas de 0 a 5 para os estudos analisados, sendo que 5 seria a nota dada para um artigo de ótima qualidade e 0 indicaria baixa qualidade. São considerados artigos de qualidade ruim aqueles que recebem nota abaixo de 3/5. No entanto, tal classificação foi realizada apenas para procurar discutir os diferentes resultados de cada estudo e não para excluí-los.

O estudo foi conduzido segundo o método PRISMA, recomendado pela Cochrane Library. Esse método consiste em um checklist e fluxograma que ajudam os autores a melhorarem a descrição e a qualidade das revisões sistemáticas e metanálises, sendo utilizado como critério de análise crítica desse tipo de artigo¹⁵.

Foi elaborado um formulário de extração estruturado, com base nas orientações das Diretrizes Metodológicas para elaboração de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde¹⁸ para captar de maneira concisa e focada as informações sobre ano de publicação, país de realização da pesquisa, tipo de estudo, idade, gênero, procedimento cirúrgico e indicação, tipo, consistência, volume e duração da alimentação, via, presença de jejum, estratégias empregadas, metodologia de coleta dos dados, resultados obtidos e avaliação do risco de viés. Os desfechos a serem analisados incluíram: complicações pós-operatórias, aspiração/regurgitação, pneumonia, tempo de internação, tempo de jejum pré e pós-operatório, dia da primeira evacuação depois da cirurgia, náuseas, vômitos, distensão abdominal, volume de resíduo gástrico, pH gástrico, fome, sede ou desidratação, bem-estar, irritabilidade, glicemia, dor, deiscência de anastomose, infecção da ferida, infecções e óbito.

Todas as etapas foram executadas de forma independente por dois revisores (M, TM e M, D). Em caso de divergência, um terceiro revisor foi acionado para avaliar o material (Cohen, C) ou os dois revisores iniciais entraram em consenso. Como resultado final da busca e seleção de trabalhos, foi construído um fluxograma baseado na proposta do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA Group*²⁰, que demonstra, de forma resumida e esquemática, todas as etapas do processo de seleção dos trabalhos para a presente revisão (Figura 1).

Figura 1. Representação sistemática do método de busca e resultados obtidos no estudo "Abreviação do jejum pré-operatório e suas implicações em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática" (2021)



Resultados

A busca na literatura gerou 18.743 resultados. Utilizando o programa Rayyan QCRI, 1.816 duplicatas foram excluídas, resultando em 16.927 estudos para a primeira etapa de análise. O quadro 2 mostra o resultado obtido pela estratégia de busca em cada base de dados utilizada.

Os sete artigos incluídos no estudo foram avaliados quanto à qualidade, utilizando a escala de Jadad¹⁷. O resultado da avaliação para cada artigo está descrito no quadro quadro 3.

Foi constatado que cinco artigos (71,4%) receberam pontuação abaixo de 3, sendo considerados estudos de baixa qualidade. Apenas dois artigos (28,6%) são considerados de boa qualidade, de acordo com a Escala de Jadad¹⁷. No entanto, nenhum trabalho foi retirado da revisão, já que a Escala de Jadad não foi utilizada com o intuito de exclusão, e sim de discutir os diferentes resultados dos artigos analisados.

Quadro 2. Resultados das estratégias de busca da pesquisa "O jejum pré-operatório e suas implicações em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática" (2021) de acordo com as bases de dados eletrônicos

Base de dados	Artigos encontrados (n)
Pubmed	9.693
Lilacs	338
Ovid MEDLINE	2.239
EMBASE	6.473
Total sem as duplicatas	16.927

Quadro 3. Síntese de dados dos trabalhos incluídos na pesquisa "O jejum pré-operatório e suas implicações em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática" (2021)

Autor/Ano/ País (Referência)	Escala de Jadad	População (idade)/ Tamanho da amostra	N de cada grupo (intervenção/ controle)	Tipo de intervenção/ Duração	Procedimento/Duração jejum pré/ou pós-operatório	Desfechos analisados	Principais resultados
Amanollahi & Azizi²¹	0	Crianças com idade entre 1 mês e 12 anos. N = 67	Intervenção = 37 Controle= 30	Abreviação do jejum pós-operatório (no grupo intervenção os pacientes iniciaram a alimentação 24 horas após a cirurgia enquanto o grupo controle permaneceu em jejum completo por 5 dias após a cirurgia, sendo iniciada NPT no segundo dia/ 76 semanas.	Laparotomia/ Tempo de jejum pós-operatório: 2.5 ± 0.7 dias no grupo intervenção e 5.3 ± 0.6 dias no grupo controle.	Tempo de internação/ tempo de jejum pós-operatório/ primeira evacuação/ vômitos/ distensão abdominal/ deiscência de anastomose/ óbitos.	Intervenção: Tempo de internação: 5.2 ± 2.1 dias Controle: Tempo de internação: 8.3 ± 2.3 dias Primeira evacuação: 4.4 ± 1.1 dias Vômitos: 6 Distensão abdominal: 7 Deiscência de anastomose: 1 Óbitos: 0
Radke et al.²²	0	Crianças menores de 16 anos. N = 147.	Intervenção = 78 Controle = 69	Abreviação do jejum pós-operatório (o grupo intervenção foi autorizado a se alimentar assim que acordasse da extubação, enquanto o grupo controle não foi autorizado a comer e beber as primeiras 6 horas após a extubação/ 148 semanas.	Laparotomia/ Tempo de jejum pós-operatório: 2 horas no grupo intervenção e 6 horas no grupo controle.	Tempo de jejum pós-operatório/ náuseas/ vômitos/ dor/ bem-estar.	Intervenção Náuseas: 1% (p=0,1) Vômitos: 15% (12) (p=0,40) Dor: Incidência até 6 h após extubação 63% (49) (p=0,10) Incidência de dor 7-24 h após Extubação 44% (34) (p=0,18) Bem-estar: 77% (p<0,05)

						<p>Controle Náuseas: 7% Vômitos: 15 Dor: Incidência até 6 h após extubação 74% (51) Incidência 7-24 h após extubação 57% (39) Bem-estar: 19%</p>	
Autor/Ano/ País (Referência)	Escala de Jadad	População (idade)/ Tamanho da amostra	N de cada grupo (intervenção/ controle)	Tipo de intervenção/ Duração	Procedimento/Duração jejum pré/ou pós-operatório	Desfechos analisados	Principais resultados
Schmidt et al (2018) ²³	3	Crianças com idade entre 1 e 16 anos. N = 162.	Intervenção = 79 Controle = 83	Abreviação do jejum pré-operatório (o grupo intervenção foi submetido a um jejum liberal onde líquidos claros eram liberados até a medicação pré-anestesia e o grupo controle podia ingerir líquidos claros até 2h antes do procedimento)/ 162 semanas.	Laparotomia e laparoscopia/ Tempo de jejum pré-operatório: 48 min no grupo intervenção e 240 min no grupo controle.	Tempo de jejum pré-operatório/ resíduo gástrico/ pH gástrico/ pH gástrico/ náuseas/ dor/ bem-estar/ irritabilidade/ fome/ sede ou desidratação.	<p>Intervenção Resíduo gástrico: 12,5 ml (p=0,727) pH gástrico: 1,6 (p=0,237) Náuseas: 10 Dor: 15 (p=0,830) Bem-estar: No momento da pré-medicação anestésica: 73 (p=0,490) Ao acordar da anestesia: 53 (p=0,830) Irritabilidade: 9 (p=0,830) Fome: 42 (p=0,351) Sede/desidratação: 14 (p=0,030)</p> <p>Controle Resíduo gástrico: 11 ml pH gástrico: 1,6 Náuseas: 10 Dor: 13 Bem-estar: No momento da pré-medicação anestésica: 79 Ao acordar da anestesia: 60 Irritabilidade: 9 Fome: 36 Sede/desidratação: 30</p>
Tudor-Drobjewski et al (2018) ²⁴	3	Crianças com idade entre 2 e 18 anos. N = 120.	Intervenção = 60 Controle = 60	Abreviação do jejum pré-operatório (o grupo intervenção ingeriu uma solução de carboidrato 5 ml/kg na noite anterior ao exame e exatamente 2 horas antes do procedimento, já o grupo controle fez o jejum pré-operatório padrão de 6h para sólidos, 4h para leite materno, 2h para líquidos claros)/ Duração não informada.	Endoscopia/ Tempo de jejum pré-operatório: 2h, em ambos os grupos.	Resíduo gástrico/ pH gástrico/ vômitos/ dor/ fome/ sede ou desidratação.	<p>Intervenção Resíduo gástrico: 0,28 ml/kg (p=0,01) pH gástrico: 2,0 (p>0,05) Vômitos: 2% (p>0,05) Dor: 1% (p>0,05) Fome: 33% (p>0,05) Sede/desidratação: 30% (p>0,05)</p> <p>Controle Resíduo gástrico: 41 ml/kg pH gástrico: 1,9 Vômitos: 5% Dor: 2% Fome: 30% Sede/desidratação: 32%</p>

Autor/Ano/ País (Referência)	Escala de Jadad	População (idade)/ Tamanho da amostra	N de cada grupo (intervenção/ controle)	Tipo de intervenção/ Duração	Procedimento/Duração jejum pré/ou pós-operatório	Desfechos analisados	Principais resultados
Klemetti et al. ²⁵	2	Crianças entre 4 e 10 anos. N = 116.	Intervenção = 58 Controle = 58	Orientações específicas sobre o jejum pré-operatório e abreviação do jejum pré-operatório (o grupo intervenção recebeu orientações escritas e orais sobre o jejum e uma boa nutrição pré-operatória, recebeu um líquido claro para consumir 4h30 e 2h antes da cirurgia. Já o grupo controle recebeu apenas informações escritas e orientações para ficar 4h sem ingerir sólidos e 2h sem ingerir líquidos claros)/92 semanas.	Laparotomia/ Tempo de jejum pré-operatório: 2,69h no grupo intervenção e 12,3h no grupo controle.	Tempo de jejum pré-operatório/ vômitos/ dor/ bem-estar*. *avaliado na RPA	Intervenção Vômitos: RPA: 33 (28%) (p>0,05) Em casa Pós-operatório 8 h: 14 (13%) (p>0,05) Pós-operatório 24 h: 1 (0,9%) (p>0,05) Dor: 27,5 % (p=0,047 avaliação da criança) (p=0,023 avaliação dos pais) Bem-estar: 91,4% (p=0,085) Controle Vômitos: RPA: 25 (21%) Em casa Pós-operatório 8 h: 8 (7,5%) Pós-operatório 24 h: 3 (2,8%) Dor: 34,5 % Bem-estar: 81,9%
Castillo-Zamora et al. ²⁶	2	Crianças submetidas a cirurgias ortopédicas previamente agendadas (idade não informada) N = 100.	Intervenção = 50 Controle = 50	Abreviação do jejum pré-operatório (o grupo intervenção recebeu suco de maçã por volta das 6:00 do dia da cirurgia e o grupo controle ficou em jejum desde a noite anterior até a cirurgia na manhã seguinte/ Duração não informada.	Laparotomia/ Tempo de jejum pré-operatório: 4,8 ± 2,1 h no grupo intervenção e 13,2 ± 3,3 h no grupo controle.	Irritabilidade/ sede ou desidratação/ glicemia	Intervenção Irritabilidade: 11 OR 4,5 / ci 1,9-10,8, p<0,001) Sede/desidratação: 3 (OR 21,6 CI 5,9-79 p<0,0001) Glicemia: 86,3 ± 12,4 mg/dl (p>0,05) Controle Irritabilidade: 28 Sede/desidratação: 29 Glicemia: 86,1 ± 15,2 mg/dl
Cook-Sather et al. ²⁷	2	Crianças com idade até 9 meses. N = 67.	Intervenção = 31 Controle = 36	Abreviação do tempo de jejum para fórmula infantil no pré-operatório (o grupo intervenção pôde ingerir sólidos e leite de vaca até 8h antes da cirurgia, e fórmula infantil até 4-6h antes do procedimento, já o grupo controle fez jejum de 8h para sólidos, leite de vaca e fórmula infantil, mas líquidos claros eram permitidos até 2h antes da cirurgia/ 124 semanas.	Laparotomia/ Tempo de jejum pré-operatório: 5,4 ± 0,7 h no grupo intervenção e 3,8 ± 0,8 h no grupo controle.	Resíduo gástrico/ pH gástrico/ irritabilidade/ fome	Intervenção Resíduo gástrico: 0,19 ± 0,38 ml/kg (p>0,05) pH gástrico: 2,5 ± 0,5 (p>0,05) Irritabilidade: 1,8 ± 2,3 (p>0,05) Controle Resíduo gástrico: 0,16 ± 0,30 ml/kg pH gástrico: 2,9 ± 1,3 Irritabilidade: 2,4 ± 2,8 Fome: 3,9 ± 3,4

O quadro 3 mostra o resumo do conteúdo dos trabalhos incluídos. Foram selecionados sete artigos que se encaixavam em todos os critérios de inclusão. Os estudos foram publicados entre os anos de 2003 e 2018, e juntos somam um total de 779 pacientes dos seguintes países: Alemanha, Áustria, Estados Unidos, Finlândia, Irã, México e Suíça. Nenhum dos artigos foi realizado no Brasil.

Os resultados mostram que em três dos sete es-

tudos (42,8%) a abreviação do jejum provocou redução de náuseas e vômitos. Dois artigos (28,6%) mostraram a redução da irritabilidade no grupo que fez jejum mais ameno. Já em três dos trabalhos analisados (42,8%), o jejum abreviado diminuiu a dor dos pacientes. Com relação à sede ou desidratação, foi observada a melhora no grupo que fez abreviação do jejum em três dos sete estudos (42,8%). Além disso, foi possível verificar em três artigos (42,8%) que a redução do tempo de jejum

pré-operatório não gerou aumento significativo do resíduo gástrico ou alteração do pH gástrico. Em dois dos estudos (28,6%), o jejum abreviado foi relacionado com aumento da sensação de bem-estar dos pacientes.

Com relação ao tipo de cirurgia, cinco artigos (71,4%) estudaram laparotomias, um artigo (14,3%) investigou procedimentos endoscópicos e um artigo (14,3%) pesquisou sobre laparotomias e laparoscopia.

Os variados desfechos analisados pelos trabalhos incluíram tempo de internação, tempo de jejum pré-operatório, tempo de jejum pós-operatório, dia da primeira evacuação, resíduo gástrico, pH gástrico, náuseas, vômitos, distensão abdominal, deiscência de anastomose, dor, bem-estar, irritabilidade, fome, sede/desidratação, glicemia e óbitos.

Amanollahi & Azizi²¹ e Radke et al.²² encontraram relação entre um menor tempo de jejum pós-operatório e redução da incidência de náuseas e vômitos. Além disso, foi possível observar no trabalho de Amanollahi & Azizi²¹ que a realimentação precoce causa uma redução do tempo de internação, do número de dias sem evacuar e da incidência de distensão abdominal. Somado a isso, um menor tempo de jejum pré-operatório²⁵ e pós-operatório²² gera maior bem-estar e diminui a sensação de dor nos pacientes.

Schmidt et al.²³ puderam verificar que a permissão de ingerir líquidos claros até o momento da administração da medicação pré-anestésica não provoca mudanças no pH gástrico, além de influenciar pouco no resíduo gástrico. Em adição, um tempo maior de jejum é responsável por maior incidência de sede nos pacientes.

O artigo de Tudor-Drobjewski et al.²⁴ encontrou relação entre a administração de uma solução de carboidrato 5 mL/kg (na noite anterior e 2 horas antes do procedimento) e redução de dor e sede. Além disso, foi possível observar que a administração da solução de carboidrato não elevou o resíduo gástrico.

O estudo de Castillo-Zamora et al.²⁶ encontrou relação entre a administração de suco de maçã na manhã do dia da cirurgia e menor incidência de irritabilidade e de sede/desidratação.

Cook-Sather et al.²⁷ relacionaram a ingestão de fórmula infantil até 4-6h antes do procedimento com redução da irritabilidade em bebês de até 9 meses. Além disso, foi possível observar que a redução do jejum para fórmulas infantis não influenciou no resíduo e no pH gástrico.

Tudor-Drobjewski et al.²⁴ e Schmidt et al.²³, os dois estudos que obtiveram a maior nota pela avaliação da escala de Jadad, avaliaram tipos de procedimentos diferentes. O primeiro avaliou laparotomias e laparoscopias, enquanto o segundo avaliou endoscopias.

O artigo de Schmidt et al.²³, encontrou o menor tempo de jejum pré-operatório no grupo intervenção, sendo ele de 48 minutos. Apesar desse tempo reduzido, foi possível observar que houve apenas elevação discreta do resíduo gástrico e não houve alteração no pH gástrico. Além disso, o trabalho mostrou a maior influência do menor tempo de jejum na sede, já que a incidência passou de 14 (17,7%) no grupo intervenção para 30

(36%) no grupo controle.

Já no artigo de Tudor-Drobjewski et al.²⁴, o tempo de jejum pré-operatório foi de duas horas para ambos os grupos, sendo que o grupo intervenção recebeu uma solução de carboidrato exatamente duas horas antes do procedimento. Foi possível observar, no grupo controle, elevação do resíduo gástrico, além de maior incidência de vômitos, que foi de 2% no grupo intervenção e de 5% no grupo que não recebeu a solução de carboidrato.

Discussão

O presente estudo buscou, através de uma revisão sistemática, detectar e analisar trabalhos existentes que abordassem a temática da abreviação do jejum perioperatório em crianças e adolescentes, com o intuito de investigar a eficácia e segurança das novas diretrizes quando comparadas ao protocolo padrão de jejum. Os resultados dessa revisão sugerem que a abreviação do tempo de jejum não influencia de forma significativa no resíduo gástrico ou no pH gástrico, além de alguns estudos terem observado relação entre um menor tempo de jejum e menor incidência de náuseas e vômitos. Essa informação se contrapõe à conduta de utilizar o jejum pré-operatório padrão com o objetivo de reduzir o risco de broncoaspiração de conteúdo gástrico²⁸.

Existem duas síndromes que foram expostas pelo médico Mendelson, ao observar a ocorrência de casos de broncoaspiração após a indução anestésica em cirurgias de emergência. A primeira consiste na aspiração pulmonar de alimentos sólidos, obstruindo os brônquios e levando à morte. A segunda, chamada de Síndrome de Mendelson, é caracterizada pela aspiração de conteúdo gástrico, que pode provocar cianose, taquicardia e taquipneia^{1,29}.

No entanto, anos após as descobertas de Mendelson, por volta da década de 1980, surgiram na literatura evidências de que o esvaziamento gástrico para líquidos claros era rápido. Em consonância, Firman e colaboradores³⁰ descreveram, em 2000, que o esvaziamento gástrico após uma refeição líquido-pastosa com volume em torno de 250 mL duraria cerca de 3 horas. Então, após o surgimento dos novos estudos, começaram a ser divulgados protocolos recomendando um diferente tipo de jejum, mais ameno²⁹⁻³¹.

Além disso, foi possível observar que existem vários benefícios na abreviação do jejum pré ou pós-operatório. Dentre eles, a possibilidade de fornecer maior conforto ao paciente. Crianças e adolescentes que são submetidas a um jejum prolongado apresentam maior incidência de fome, ansiedade, desidratação, irritabilidade, entre outros. A ansiedade extremamente presente no período de espera para realização de cirurgias está relacionada à secreção do hormônio antidiurético (ADH), que leva ao ressecamento da mucosa oral, gerando sede e desconforto^{32,33}.

O jejum pré-operatório prolongado, segundo a ASA, gera mais prejuízo do que vantagens aos pacientes. Ele aumenta o estresse cirúrgico, pode levar à desidratação, ansiedade, fome, sede, cefaleia, inquietação, cansaço e provoca redução da reserva de fluidos para o

período que antecede e que sucede a cirurgia. No momento pós-operatório, ainda, o tempo excessivo de jejum pode diminuir a tolerância à dor, provocar náuseas e também vômitos^{34,35}.

Esta revisão verificou também que o retorno precoce da alimentação após o procedimento cirúrgico pode estar relacionado a um menor tempo de internação. Dessa mesma forma, alguns autores, ao questionarem o tempo de jejum perioperatório previamente estabelecido por antigas diretrizes, começaram a perceber que a abreviação das horas sem se alimentar gerava a redução do tempo de internação, acelerava a cicatrização e também reduzia o risco de complicações pós-cirúrgicas³⁵. O protocolo ERAS, lançado em 2005, sugere mudanças e intervenções multidisciplinares para diminuir o estresse e acelerar a recuperação após cirurgias^{35,36}. No Brasil, foi criado, com base no ERAS, o Projeto ACERTO, que consiste em um protocolo multidisciplinar que, dentre outros tópicos, desestimula a aplicação de jejum prolongado pré-operatório, encoraja a prescrição de dieta líquida enriquecida com carboidrato, que deve ser ingerida até 2 horas antes da cirurgia ocorrer, e defende a realimentação precoce no pós-operatório^{37,38}.

A ASA, em 2017, atualizou suas Diretrizes de Jejum Pré-operatório. Segundo as novas recomendações, crianças podem consumir líquidos claros até duas horas antes do procedimento cirúrgico; leite materno até quatro horas antes; fórmulas infantis, outros leites e refeições leves até seis horas antes; e alimentos gordurosos ou frituras até oito horas antes da cirurgia¹¹.

Entretanto, segundo o Comitê de Anestesia em Pediatria Brasileiro, a Sociedade Brasileira de Anestesiologia não possui uma diretriz específica e, portanto, cada serviço de anestesiologia define seu tempo de jejum¹¹.

Entre as limitações do estudo deve-se ressaltar

a baixa qualidade dos artigos analisados, segundo a Escala de Jadad. Aplicando o questionário para avaliação da qualidade, foi possível verificar que as maiores falhas metodológicas dos estudos foram relacionadas à ausência de mascaramento e das descrições de perdas, além da não utilização de métodos adequados de randomização. Os 2 artigos avaliados como de boa qualidade metodológica têm em comum o tamanho da amostra superior a 120 indivíduos e faixa etária analisada ampla, englobando bebês e adolescentes. Além disso, destaca-se o número reduzido de artigos que foram analisados, após as etapas de exclusão da revisão, e a heterogeneidade dos indivíduos analisados pelos estudos, que eram de etnias, países e faixas etárias diferentes.

Conclusão

Considerando os resultados encontrados pelos estudos analisados, a abreviação do jejum pré-operatório ou pós-operatório em crianças e adolescentes é uma abordagem promissora, uma vez que contribui para a promoção do bem-estar geral nesse público, além de reduzir o tempo de internação e de não oferecer maiores riscos para os pacientes com relação ao pH e tempo de esvaziamento gástrico. Neste sentido, a abreviação do jejum pré-operatório em operações eletivas de crianças parece factível e segura e não está associado ao maior risco de broncoaspiração pulmonar. No entanto, deve-se atentar para a qualidade metodológica e heterogeneidade dos estudos incluídos nessa revisão sistemática e para o fato de alguns estudos apresentarem conclusões controversas e dados escassos para esta população. Assim, ressalta-se que sejam necessários novos estudos minuciosos, sobretudo, ensaios clínicos que possuam um maior número de participantes, amostras mais homogêneas e desfechos clínicos claramente definidos.

Referências

1. Campos SBG, Barros-Neto JA, Guedes GS, Moura FA. Jejum pré-operatório: por que abreviar? Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva [internet]. 2018 [citado 2020 dez 3];31(2):e1377. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-672020180001e1377>.
2. Tsukamoto M, Hitosugi T, Yokoiama T. Influence of fasting duration on body fluids and hemodynamics. Anesthesia Progress [internet]. 2018[citado 2020 dez 3];65:226-29. Disponível em: <https://doi.org/10.2344/anpr-65-01-01>.
3. Carvalho CALB, Carvalho AA, Nogueira PLB, Aguilar-Nascimento JE. Mudando paradigmas em jejum pré-operatório: resultados de um mutirão em cirurgia pediátrica. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva [internet]. 2017[citado 2020 dez 3];30(1):7-10. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-6720201700010003>.
4. Silva AH, Miguez BB, Oliveira AP, Ferreira JM. A importância da redução do tempo de jejum pré-operatório: uma revisão literária. Revista Caderno de Medicina. 2019;2(2):174-82.
5. Ludwig RB, Paludo J, Fernandes D, Scherer F. Menor tempo de jejum pré-operatório e alimentação precoce no pós-operatório são seguros? Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva [internet]. 2013[citado 2020 dez 3];26(1):54-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-67202013000100012>.
6. Mello EG, Gonçalves VB, Novo NF, Moro ET. Relação entre a ansiedade pré-operatória em crianças em idade pré-escolar e a ansiedade de seus respectivos acompanhantes, estudo transversal com o emprego da Escala de Yale modificada. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. 2015;17(3):131-34.
7. Francisco SC, Batista ST, Pena GG. Jejum em pacientes cirúrgicos eletivos: comparação entre o tempo prescrito, praticado e o indicado em protocolos de cuidados perioperatórios. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva [internet]. 2015[citado 2020 dez 3];28(4):250-54. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0102-6720201500040008>.
8. De-Aguilar-Nascimento JE, Salomão AB, Waitzberg DL, Dock- Nascimento DB, Correa MITD, Campos ACL et al. Diretriz ACERTO de intervenções nutricionais no perioperatório em cirurgia geral eletiva. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões [internet]. 2017[citado 2020 dez 3];44(6):633-48. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0100-69912017006003>.
9. Sánchez A, Papapietro K. Nutrición perioperatoria en protocolos quirúrgicos para una mejor recuperación postoperatoria (Protocolo ERAS). Revista Médica de Chile [internet]. 2017[citado 2020 dez 3];145(11):1447-53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872017001101447>.
10. American Society of Anesthesiologists. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective

- Procedures. *Anesthesiology* [internet]. 2017[citado 2021 abr 19];126(3):376- 93. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001452>.
11. Quintão VC, Clemente MMM, Vanzillotta PP, Ortiz AC. Tendência mundial de redução do tempo de jejum de líquidos claros em crianças: declaração do Comitê de Anestesia em Pediatria e o cenário no Brasil. *Revista Brasileira de Anestesiologia* [internet]. 2019[citado 2020 dez 3];69(4):427. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2019.03.010>.
 12. Thomas M, Morrison C, Newton R, Schindler E. Consensus statement on clear fluids fasting for elective pediatric general anesthesia. *Pediatric Anesthesia* [internet]. 2018[citado 2020 dez 3];28:411-14. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pan.13370>.
 13. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [atualizado em Mar/2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em www.handbook.cochrane.org.
 14. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2* (atualizado em Fev/2021). Cochrane, 2021. Disponível em www.training.cochrane.org/handbook.
 15. Rodrigues ASM, Mello JAVB, Afonso HCAG. Development stimulated by entrepreneurship in enterprise incubators: A systematic review. *Métodos de Información* [internet]. 2019[citado 2021 jan 8];10(19):1-27. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.5557/IIMEI10-N19-001027>.
 16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5(1):210.
 17. Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*. 1996;17:1-12.
 18. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia em Saúde, 2012. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília, DF, 2012.
 19. Clarke M, Oxman A. Introduction. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.1* [updated March 2001]; Section 1. in: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2001. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v4.2.6>
 20. Moher D, Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta- Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151(4):65-94.
 21. Amanollahi O, Azizi B. The comparative study of the outcomes of Early and late oral feeding in intestinal anastomosis surgeries in children. *African Journal of Paediatric Surgery* [internet]. 2013[citado 2021 fev 18];10:74-7. Disponível em: <https://www.afripaedsurg.org/text.asp?2013/10/2/74/115025>.
 22. Radke OC, Biedler A, Kolodzie K, Cakmakkaya OS, Silomon M, Apfel CC. The effect of postoperative fasting on vomiting in children and their assessment of pain. *Pediatric Anesthesia* [internet]. 2009[citado 2021 fev 18];19:494-99. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2009.02974.x>.
 23. Schmidt AR, Buehler KP, Both CH, Wiener R, Klaghofer R, Hersberger M et al. Liberal fluid fasting: impact on gastric pH and residual volume in healthy children undergoing general anaesthesia for elective surgery. *British Journal of Anaesthesia* [internet]. 2018[citado 2021 fev 18];121(3):647-55. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.02.065>.
 24. Tudor-Drobjowski BA, Marhofer P, Kimberger O, Huber WD, Roth G, Triffterer L. Randomised controlled trial comparing preoperative carbohydrate loading with standard fasting in paediatric anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* [internet]. 2018[citado 2021 fev 18];121(3):656-61. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.040>.
 25. Klemetti S, Kinnunen I, Suominen T, Antila H, Vahlberg T, Grenman R et al. The effect of preoperative fasting on postoperative pain, nausea and vomiting in pediatric ambulatory tonsillectomy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* [internet]. 2009[citado 2021 fev 18];73:263-73. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.10.014>.
 26. Castillo-Zamora C, Castillo-Peralta LA, Nava-Ocampo AA. Randomized trial comparing overnight preoperative fasting period Vs oral administration of apple juice at 06:00–06:30 AM in pediatric orthopedic surgical patients. *Pediatric Anesthesia* [internet]. 2005[citado 2021 fev 18];15:638-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2005.01517.x>.
 27. Cook-Sather SD, Harris KA, Chiavacci R, Gallagher PR, Schreiner MS. A liberalized fasting guideline for formula-fed infants does not increase average gastric fluid volume before elective surgery. *Anesthesia & Analgesia* [internet]. 2003[citado 2021 fev 18];96:965-69. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000055807.31411.8B>.
 28. Frykholm P, Schindler E, Sumpelmann R, Walker R, Weiss M. Preoperative fasting in children: review of existing guidelines and recent developments. *British Journal of Anaesthesia* [internet]. 2018[citado 2021 mar 31];120(3):469-74. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.080>.
 29. Ortolan, GL, Kovalski MG, Belonci CGC, Ferreira VA. Análise do tempo de jejum pré-operatório em cirurgias eletivas do Hospital Universitário de Ponta Grossa – PR. *Revista Médica do Paraná* [internet]. 2018[citado 2021 mar 31];76(2):33-38. Disponível em: https://www.amp.org.br/site/arquivos/revistasarquivos/revista-medica-do-parana-volume-76-n-2-julho-dezembro-2018_1539876548.pdf#page=33.
 30. Firman CMG, Costa MMB, Costa ML, LEMME E. Avaliação qualitativa e quantitativa do esvaziamento gástrico através do método videofluoroscópico. *Arquivos de Gastroenterologia* [internet]. 2000[citado 2021 mar 31];37(2):81-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032000000200003>.
 31. Amaral EA, Silva MAM, Soares LVL, Nunes FJJ, Avelar MLS, Prates IC et al. Jejum Pré-Operatório: Consensos e Controvérsias. *Revista Médica de Minas Gerais* [internet]. 2020 [citado 2021 mar 15];30:e-3012. Disponível em: <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.202000023>.
 32. Carvalho CALB, Carvalho AA, Preza ADG, Nogueira PLB, Mendes KBV, Dock-Nascimento DB et al. Benefícios metabólicos e inflamatórios da abreviação do jejum pré-operatório em cirurgia pediátrica. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões* [internet]. 2020 [citado 2021 mar 12];47:e20202353. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0100-6991e-20202353>.
 33. Silva, RDM. Efeito do brinquedo terapêutico na ansiedade e no comportamento de crianças submetidas a cateterismo cardíaco [Tese de Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2019. 192p.
 34. Maqbal MAA. Preoperative fasting for elective surgery in a regional hospital in Oman. *British Journal of Nursing* [internet]. 2016[citado 2021 mar 31];25(14):798-802. Disponível em: <https://doi.org/10.12968/bjon.2016.25.14.798>.
 35. Castro S, Ventura-Silva J, Ribeiro O. Jejum pré-operatório no cliente submetido a cirurgia eletiva: revisão integrativa da literatura. *Revista de Investigação e Inovação em Saúde* [internet]. 2020[citado 2021 mar 31];3(2):75-85. Disponível em: <https://doi.org/10.37914/riis.v3i2.75>.
 36. Pinto AS, Grigoletti SS, Marcadenti A. Abreviação do jejum entre pacientes submetidos à cirurgia oncológica: revisão

- sistemática. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva [internet]. 2015[citado 2021 mar 31];28(1):70- 73. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0102-67202015000100018>.
37. De-Marchi JJ, De-Souza MM, Salomão AB, De-Aguilar-Nascimento JE, Selleti AA, De-Albuquerque E et al. Cuidados perioperatórios em cirurgia bariátrica no contexto do projeto ACERTO: realidade e o imaginário de cirurgiões em um hospital em Cuiabá. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões [internet]. 2017[citado 2021 mar 31];44(3):270-77. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0100-69912017003009>.
38. Teixeira VP, Polakowski C, Almeida M, Pereira JL, Junior AS. Implantação do protocolo multimodal ACERTO (Aceleração da Recuperação Total Pós-operatória) na especialidade de urologia de um hospital oncológico. 40 Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria [internet]. 2020[citado 2021 mar 31];40(3):162-68. Disponível em: <https://doi.org/10.12873/403vivian>.

Neurobiologia do Sistema de Recompensa Cerebral

Rafael Lozano de Moraes¹, Thiago Kenzo Nobusa¹, Daniel Kendi Hirokawa de Lima¹, José Carlos Souza²

Resumo

Introdução: Em neurobiologia, o sistema de recompensa cerebral (SRC) é entendido como um conjunto de estruturas responsáveis pelas sensações de prazer e aprendizado, com influências nos aspectos comportamentais e motivacionais do indivíduo, de modo a gerar um comportamento repetitivo baseado no reforço psicológico, tanto positivo quanto negativo, como observado nos transtornos relacionados ao uso de substâncias. As regiões cerebrais que compõem esse sistema são áreas com importante atividade do neurotransmissor dopamina, sendo estas a área tegmental ventral, o córtex pré-frontal, o núcleo accumbens, e as vias mesolímbica e mesocortical. **Objetivo:** Discutir as principais características e peculiaridades do SRC do ser humano, assim como apresentar o seu funcionamento e características integradas. **Métodos:** foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, com busca de artigos nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), sendo utilizados os descritores: Neurobiologia. Reforço psicológico. Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias. **Conclusão:** O SRC é atuante em diversos aspectos relacionados à afetividade, sexualidade, saciedade, emoções, prazer, satisfação, comportamentos de reforço tanto positivo como negativo, enfim, diversas atitudes de sobrevivência humana. Entretanto, novos estudos em neurobiologia devem ser realizados de modo a ampliar a compreensão de seu funcionamento.

Palavras-chave: neurobiologia, reforço psicológico, transtornos relacionados ao uso de substâncias.

Neurobiology of the Cerebral Reward System

Abstract

Introduction: In neurobiology, the cerebral reward system (CRS) is understood as a set of structures responsible for the sensations of pleasure and learning, with influences on an individual's behavioral and motivational aspects, in order to generate repetitive behaviors based on psychological reinforcement, both positive and negative, as observed in substance-related disorders. The brain regions that make up this system are areas with an important activity of the neurotransmitter dopamine, these being the ventral tegmental area, the prefrontal cortex, the nucleus accumbens, and the mesolimbic and mesocortical pathways. **Objective:** To discuss the main characteristics and peculiarities of the human CRS, as well as to present its functioning and integrated characteristics. **Methods:** a narrative literature review was performed, searching for articles in the Databases National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), using the keywords: Neurobiology, Reinforcement, Psychology, Substance-Related Disorders. **Conclusion:** The CRS is active in several aspects related to affectivity,

Correspondência

Rafael Lozano de Moraes
Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Campo Grande/MS
E-mail: rafaellozanodemoraes@gmail.com

¹Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Campo Grande/MS, Brasil. ²Professor Doutor do Curso de Medicina da Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Campo Grande/MS, Brasil.

sexuality, satiety, emotions, pleasure, satisfaction, reinforcement behaviors both positive and negative; in short, various attitudes concerning human survival. However, further studies in neurobiology should be carried out in order to broaden the understanding of its functioning.

Keywords: neurobiology, reinforcement, psychology, substance-related disorders.

Introdução

O sistema nervoso central regula e controla todas as funções do organismo, em busca da homeostase de seu funcionamento. Há um sistema de recompensa cerebral (SRC) que consiste em uma estrutura responsável pelas sensações de prazer e aprendizado, que pode dar origem à repetição de um comportamento. Este pode estar relacionado ao uso de drogas psicoativas, alimentação, relação sexual, ações ligadas à sobrevivência, entre outras. Ocorre o envolvimento de neurotransmissores e o principal deles que atua neste processo é a dopamina (DA); em se tratando do trato que essencialmente compõe este sistema é o mesolímbico-mesocortical, em que neurônios são projetados da área tegmental ventral para o córtex pré-frontal e hipocampo, responsáveis pelas funções psíquicas superiores; e, também, são projetados para o núcleo accumbens conectado à amígdala, os quais participam da composição do sistema límbico, envolvido no processo das emoções¹.

Os estudos da neurobiologia dos efeitos de reforços positivo e negativo das drogas de abuso foram iniciados desde a primeira identificação do SRC, também conhecida como autoestimulação intracraniana. Ele funciona a partir do nível de sensibilidade para todas as drogas de abuso, cujo limiar pode ser modulado através da plasticidade sináptica, ou seja, conforme ocorrem os episódios de intoxicação e uso compulsivo¹. Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo discutir as principais características e peculiaridades do SRC do ser humano, assim como apresentar o seu funcionamento e características integradas.

Métodos

Realizou-se um estudo científico qualitativo e descritivo, através de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, também conhecida como revisão tradicional². O objetivo deste tipo de revisão é se analisar e discutir o estado da arte relacionado a uma determinada temática, envolvendo fatos e argumentos referentes a diferentes contextos. Por isso, decidiu-se confeccionar esta forma de revisão, que é qualitativa, uma vez que não se recorrem a instrumentos e cálculos estatísticos para a análise dos dados encontrados³. Adicionalmente, cabe se ressaltar que os artigos de revisão bibliográfica são imprescindíveis, não apenas para embasar o debate, mas também para expor uma percepção mais abrangente e reflexiva a respeito da temática pretendida⁴.

A fim de se alcançarem o objetivo deste estudo, em se tratando da busca de artigos científicos, sejam eles em português ou em outras línguas, publicados entre os anos de 2011 e 2021, utilizaram-se os bancos de dados bibliográficos National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Como descritores e palavras-chaves, com o operador booleano "e" ou "and" foram pesquisados: "Neurobiologia", "Núcleo accumbens", "Córtex pré-frontal", "Área tegmental", "Reforço positivo",

"Reforço negativo", "Emoções".

Após o devido levantamento bibliográfico dos artigos, leram-se os seus títulos e resumos e, caso não estivessem dentro do escopo da proposta do estudo, eram descartados; isto é, se não abordassem o tema da neurobiologia do sistema de recompensa cerebral. Desta forma, foi traçada uma linha de raciocínio narrativo que englobasse a temática.

Resultados e Discussão

O prazer, a satisfação e a tomada de decisões nos seres humanos

A tomada de decisões pode ser definida como a seleção de uma alternativa dentre um grupo de possibilidades em determinada situação, sendo guiada pelo conjunto de funções comportamentais dos indivíduos. Dessa forma, é válido afirmar que, para todos os seres vivos, a sobrevivência é dependente da tomada de decisões, desde ações simples, como na busca de alimentos, ou mais complexas, como na fuga de situações que representem perigo. Durante a tomada de decisão, o indivíduo passa por processos mentais que avaliam desde o valor de custo-benefício e probabilidade de acontecer certo resultado, como realizam inferências e utilizam experiências anteriores para auxílio na nova situação⁵.

Dentro da tomada de decisões, as emoções constituem fatores importantes que influenciam no julgamento e que podem representar benefícios ou prejuízos de todo o processo⁶. Igualmente, o sentimento de recompensa, como o prazer e a satisfação, e a aversão possuem significância na motivação e, conseqüentemente, na tomada de decisões ao atribuir e moldar os valores⁷. Nos humanos, há o sistema de recompensa cerebral (SRC), o qual é responsável pelo prazer e pela satisfação, bem como pelo aprendizado e condicionamento a determinados comportamentos. Ele possui como principal neurotransmissor a dopamina (DA) e é representado pelas vias mesocorticolímbicas, as quais contam com estruturas como a área tegmental ventral (ATV), o córtex pré-frontal, o hipocampo, o núcleo accumbens (NAc) e a amígdala, demonstrando sua relação e ação nas funções cognitivas e executivas, como nas emoções⁽⁸⁾. A modulação comportamental ocorre pelo aprendizado baseado nas experiências anteriores pelo processo de condicionamento operante, também chamado de aprendizagem instrumental, o qual se baseia no reforço de determinado comportamento por meio de reforço positivo, quando algo recompensador acontece, ou por reforço negativo, quando um fator aversivo é eliminado. Nos circuitos neuronais, como no SRC, as experiências diárias de tomada de decisões são refletidas por meio de alterações dos padrões de sinais neuronais, os quais operam modelando os valores, sendo eles os sinais de recompensa, quando há entrega da recompensa, ou sinais de erro de previsão de recompensa, quando esta não acontece ou não corresponde à expectativa⁷.

A recompensa conta ainda com componentes neuropsicológicos distintos, tais como o próprio prazer, o componente incentivador, representado pela

motivação, e o aprendizado envolvendo a recompensa. O prazer presente na recompensa é, além de uma sensação, um fator desencadeante de processos neuronais que levam à reação agradável marcando um impacto hedônico que é positivo, além de seguir-se a satisfação. Ainda, os estímulos de recompensa são diferentes e refletem em valores que são diferentes, não só quantitativamente, mas também de forma qualitativa, tal como na comparação do ato sexual com o ato de coçar de uma coceira⁹.

Em casos de uma sensibilidade aumentada à recompensa, pode-se aumentar a tolerância a consequências não favoráveis nas tomadas de decisões, fato que pode gerar ou agravar quadros patológicos nos indivíduos, como é o caso da ingesta alimentar exagerada com a configuração de casos de sobrepeso e obesidade. Nesses casos, estudos indicam que há valor em intervenções psicológicas que reforcem e modifiquem o sistema de recompensa e a tomada de decisões¹⁰. Outro comportamento prejudicial ao indivíduo é a adição por drogas, que ocorre devido a estimulação intensa do sistema de recompensa, gerando um comportamento repetitivo característico, movido pela busca de prazer¹. Além disso, o mal funcionamento do SRC ainda pode levar a um estado de anedonia, com a diminuição da motivação, do interesse e do prazer, impactando na tomada de decisões¹¹.

Filogenética e Ontogenética do Sistema de Recompensa Cerebral

A filogenia se refere à história evolutiva de uma ou mais espécies. Enquanto processos do desenvolvimento (neste caso, ontogenéticos) podem influenciar processos evolutivos (filogenéticos) como consequência, organismos individuais se desenvolvem (ontogenia), ao passo que as espécies evoluem (filogenia). Já a ontogenia, ao contrário da filogenia, trata da história de um organismo em seu próprio tempo de vida e desenvolvimento¹².

O prazer possui papel na maturação e desenvolvimento do cérebro, sendo versátil pelo seu caráter adaptativo. O projeto Genoma Humano identificou em torno 25 mil genes. O cérebro humano possui cerca de 100 bilhões de neurônios que realizam milhares de conexões nervosas, tendo os genes um papel no processo de migração e desenvolvimento neuronal que vai se ajustando no decorrer do processo. Com o estabelecimento de conexões (sinaptogênese) seguido da eliminação de conexões pouco utilizadas (poda). Os genes trazem regras muito gerais de desenvolvimento e migração neuronal, que vão sendo ajustadas ao longo do processo. A sintonia fina cerebral se faz pela criação de numerosas ligações entre os neurônios (sinaptogênese), seguida pela eliminação das conexões que não foram utilizadas (poda), essa ocorre de forma lenta e estende-se até o final da adolescência. O prazer funciona como um guia que leva o indivíduo, desde a fase embrionária a buscar experiências e estímulos que auxiliem no desenvolvimento cerebral, funcionando através do reforço, as menos utilizadas sofrem a poda. Desse modo, o sistema de recompensa funciona como

um modulador de experiências que darão sentido e significado as informações genéticas do indivíduo. Informações trazidas pelos genes só ganharão significado depois de moduladas pela experiência¹².

O desenvolvimento do sistema nervoso se inicia nas primeiras semanas após a formação do embrião, sendo derivado do folheto embrionário ectoderma, com posterior diferenciação da placa neural dando origem ao tubo neural, cuja cavidade é preenchida de líquido amniótico que se tornará o encéfalo e medula espinhal. As principais partes cerebrais, incluindo o córtex, são visíveis em 7 semanas e a partir de então o cérebro começará a crescer e se desenvolver¹³.

O sistema nervoso central (SNC) é composto pelo cérebro e pela medula espinhal, com seu desenvolvimento iniciado por volta da 3ª e 4ª semanas de vida embrionária, com sua formação iniciada com o processo de neurulação¹⁴.

O Após o nascimento, na infância é quando o indivíduo inicia sinapses com mais facilidade. Aos 12 meses o cérebro chega a possuir o dobro de sinapses do que do adulto. Entre os 4-3 anos já se inicia o processo de poda neuronal, acontecendo posteriormente dos 12 aos 13 anos no início da adolescência. As sinapses criadas durante a infância sofrem seleção. As que não são muito utilizadas desaparecem, enquanto as que são mais utilizadas se fortalecem através da mielinização. Nessa fase, o não estímulo de algumas áreas desde a infância pode gerar efeitos cognitivos importantes. O não desenvolvimento do córtex frontal, por exemplo, faz com que o adolescente não entenda tão bem as consequências negativas de seus atos, mas entende bem quando falamos de recompensa devido às regiões responsáveis pelo prazer já estarem formadas¹⁴.

Além dos aspectos neuroanatômicos, alguns autores têm investigado a influência da adolescência na produção e liberação de neurotransmissores, bem como o padrão de respostas fisiológicas de seus respectivos receptores¹⁵. A compreensão dos mecanismos farmacodinâmicos nesse período pode ajudar a esclarecer alguns dos principais aspectos envolvidos com os transtornos comportamentais mais comuns durante a adolescência, como os transtornos de ansiedade por uso de substância e de humor. Embora existam dezenas de neurotransmissores, um dos mais estudados durante a adolescência é a dopamina (DA), devido às suas implicações no uso e abuso de substâncias, cuja principal característica é promover um efeito reforçador a partir da liberação de DA no Nac. A DA é um dos principais neurotransmissores associados ao sistema mesolímbocortical, também conhecido como "sistema de recompensa". Sua liberação no Nac, a partir da Área Tegmental Ventral (ATV), é um dos mecanismos mais conhecidos envolvidos com as sensações de prazer¹⁶.

Há a proposição de Modelo Triádico para explicar diversos comportamentos na adolescência baseado em estudos de neuroimagem e estudos pré-clínicos. Este modelo consiste no córtex pré-frontal, que regula o controle e comportamento; o estriado, regulando o sistema de recompensa; a amígdala,

atuando na labilidade emocional. Esse modelo sugere que ao longo do desenvolvimento o cérebro sofre mudanças maturacionais significativas durante a adolescência, com uma diminuição volumétrica nas regiões dos gânglios da base, sendo de extrema valia para o processo de maturação cerebral, desenvolvimento de personalidade e aprendizado humano¹⁷.

Área tegmental

A área tegmental, mais especificamente área tegmental ventral (ATV), localiza-se medialmente à substância negra e, assim como os núcleos da rafe, constitui uma porção de importância da formação reticular, a qual está localizada no mesencéfalo. Enquanto os núcleos da rafe contêm neurônios ricos em serotonina, a ATV e a substância negra são reconhecidas como áreas de neurônios ricos em dopamina⁸, sendo que, a partir da ATV, projetam-se aferências para outras zonas do sistema nervoso, constituindo papel central no processamento dos sistemas de recompensa e motivação dos seres humanos¹⁸.

Dessa forma, a ATV é considerada a área primária de disparo de dopamina no sistema mesocorticolímbico, o qual está implicado com a recompensa e aversão, mantendo conexões de projeção para o núcleo accumbens (Nac) e núcleos septais, que, por sua vez, projetam para área pré-frontal, ou mesmo conexões diretas e de retroalimentação com área pré-frontal^{8,19}.

Apesar de seu funcionamento ainda permanecer obscuro, o preceito básico consiste na ativação das zonas mesolímbicas dopaminérgicas ventrais e do Nac na recompensa, com sua inibição durante a aversão. O padrão basal de disparo dos neurônios dopaminérgicos configuraria uma tonicidade lenta, apresentando esse mesmo padrão em situações em que a recompensa é a mesma que a prevista. Já em situações de recompensa inesperada ou maior que a prevista, ocorre uma explosão fásica com o aumento temporário da dopamina nas sinapses, enquanto que situações de não correspondência da recompensa determinam uma diminuição do nível fisiológico de disparo¹⁹. No entanto, outras teorias apoiam a visão da ATV como uma estrutura heterogênea, com a participação de neurônios, além dos dopaminérgicos, GABAérgicos e glutamatérgicos como peças fundamentais no sistema de recompensa^{18,20,21}, além de mecanismos mais complexos e ainda pouco conhecidos nos processos neuronais da recompensa e motivação, visto que estímulos aversivos podem inibir ou ativar os neurônios dopaminérgicos da ATV²⁰.

Ademais, além do mal funcionamento da ATV poder levar a uma modificação dos comportamentos, pelo fato das recompensas não motivarem mais o indivíduo¹⁹, patologicamente isso pode acarretar em repercussões graves, tais como o desencadeamento de quadros de depressão em casos em que o estresse crônico é o fator desencadeante ao propiciar disparos espontâneos e aumentados nos neurônios dopaminérgicos²⁰.

A ATV também possui relação com o vício

propiciado pelo uso de drogas, uma vez que as drogas aditivas possuem como alvo o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, em especial a ATV e seus locais de projeção, levando a um aumento das concentrações de dopamina nessas regiões através de diferentes mecanismos, como no aumento de liberação direta do neurotransmissor propriamente dito, na sua recaptção ou ainda reduzindo o funcionamento dos interneurônios GABAérgicos da ATV, que possuem ação inibitória nos neurônios dopaminérgicos²².

Núcleo Accumbens

Núcleo Accumbens (Nac), contido no estriado ventral em humanos, serve como um centro das vias de recompensa do cérebro e tem um papel central na seleção de comportamentos adaptativos e motivados²⁰.

Constitui parte da via de recompensa do sistema nervoso central, responsável por proporcionar prazer, comportamento maternal e impulsividade, agressividade e medo. É dividido funcionalmente em duas partes: núcleo e córtex. Possui ainda sub-regiões motoras e límbicas, conhecidas como Shell NACC e núcleo Nacc que recebem aferências de regiões límbicas e pré frontais, formando uma rede neural que participa do processo de aquisição, codificação e recuperação de processos de memória e aprendizagem aversiva²³.

Juntamente com o sistema mesolímbico dopaminérgico ventral, o Nac é ativado durante a recompensa e inibido durante as aversões, diferentemente da amígdala que é ativado durante esse processo. A base biológica desse sistema de aversão, embora não completamente esclarecida é representada pelo sistema mesocorticolímbico, incluindo o nucleus accumbens (Nac), área tegmental ventral (VTA) e o córtex pré-frontal, amígdala (AMG), cinza periaquidutal (PAG) e o lócus coeruleus (LC) frequentemente implicado em aversão²³.

Os neurônios dopaminérgicos da área VTA, participam ativamente na vinculação e ativação de estímulos de recompensa no Nac, através da liberação de dopamina (DA). Estes neurônios têm relação direta com o uso de drogas de abuso, levando a um aumento da dopamina nas regiões terminais do sistema mesolímbico. Estudos sugerem que o Nac intermedia propriedades primárias de reforço e recompensa positiva de quase todas as drogas de abuso conhecidas. A via da dopamina mesolímbica é composta por células dopaminérgicas no VTA que se projetam para o NAC, localizado superiormente ao núcleo caudado, anteriormente ao putâmen e lateralmente ao septo pelúcido. A liberação de DA especificamente no NAC é necessária para o efeito antidepressivo do sistema de recompensa²⁴.

Córtex pré-frontal

O córtex pré-frontal (CPF) representa um conjunto de áreas que se localizam na porção mais anterior, não motora, do lobo frontal, e que apresentam conexões com a maioria das áreas sensitivas e motoras cerebrais, além de diversas estruturas subcorticais. Essas conexões permitem que o CPF funcione como

uma área associativa cerebral, que integra informações provenientes de diferentes regiões cerebrais, processo necessário para o planejamento e execução de tarefas complexas²⁵. Dessa forma, o CPF é entendido como um centro essencial ao comportamento inteligente humano, estando envolvido com uma série de processos cognitivos superiores - as chamadas funções executivas, que incluem raciocínio, atenção seletiva, controle inibitório comportamental e flexibilidade mental²⁶.

Além de suas funções cognitivas, o CPF está envolvido com o processamento de emoções, regulação do comportamento social, e aspectos motivacionais do comportamento. Por esta razão, lesões nas regiões que compõem o CPF levam a uma série de perturbações cognitivas, volitivas, emocionais, sociais e de personalidade, com adoção de comportamento impulsivo e inconsequente²⁶.

Funcionalmente, o CPF pode ser dividido em duas áreas, dorsolateral e orbitofrontal. A área pré-frontal dorsolateral ocupa a superfície anterior e dorsolateral do lobo frontal, e por meio de suas conexões neuronais realiza o importante papel de integração entre o córtex, tálamo e corpo estriado, um dos núcleos da base do diencéfalo, sendo esse papel essencial para o planejamento e execução de comportamentos complexos, permitindo, também, a avaliação dessas ações e mudanças comportamentais de acordo com as alterações ambientais e sociais. A área pré-frontal orbitofrontal ocupa a porção ventral do lobo frontal, adjacente às órbitas, formando um circuito com o núcleo caudado e o núcleo dorsomedial talâmico. Esse circuito está envolvido no processamento de emoções e supressão de comportamentos inadequados ao contexto social, assim como a manutenção da atenção seletiva⁸.

A atividade do CPF é regulada em grande parte por neurônios mesencefálicos secretores de dopamina, pela chamada via mesocortical, que conecta a área tegmental ventral do mesencéfalo ao córtex cerebral²⁷. Por meio dessa via, o CPF passa a integrar o sistema de recompensa cerebral, juntamente com o núcleo accumbens e a região tegmental ventral, embora suas funções nesse sistema sejam ainda largamente desconhecidas²⁸. O sistema de recompensa está envolvido com a regulação comportamental do ser humano, e possui papel central no mecanismo de adição, especialmente por meio da atuação da dopamina. Substâncias capazes de levar à liberação de grandes quantidades de dopamina no núcleo accumbens estimulam fortemente o sistema de recompensa, aumentando também a atividade de vias dopaminérgicas no CPF. O estímulo dopaminérgico dessas substâncias adquire propriedades motivacionais excessivas, estimulando o comportamento compulsivo característico da adição²⁹.

Funções executivas

As funções executivas (FE) são definidas como

um conjunto complexo e integrado de habilidades cognitivas e processos mentais, que permitem ao indivíduo o planejamento racional, a tomada de decisões, e comportamentos relacionados à resolução de problemas³⁰, englobando ainda a avaliação, por meio de feedback, das estratégias utilizadas. Estas funções possibilitam o alcance de metas, comportamento autônomo e autorregulação, adaptabilidade e manutenção de interações sociais³¹.

São consideradas FE o controle inibitório comportamental, a atenção seletiva, a memória de trabalho ou operacional, a flexibilidade cognitiva, o raciocínio, e o planejamento e tomada de decisões³². As FE apresentam associação direta com áreas dependentes do controle cognitivo, como o sucesso acadêmico e profissional, desenvolvimento social e psicológico, e ainda a saúde física e mental³³. Pesquisas indicam que as FE podem ser influenciadas por diversos fatores, tanto genéticos quanto ambientais (fatores socioeconômicos, linguagem, cultura, escolaridade, sono e aprendizado). Dessa forma, entende-se que as FE podem ser treinadas, com correspondentes alterações na estrutura e funcionamento cerebrais³⁰. Por outro lado, disfunções nas FE geram prejuízos significativos no funcionamento e autonomia do indivíduo, levando a alterações como dificuldade em manter a atenção, aprendizado e raciocínio pobres, dificuldade de planejamento, e comportamento social e moral inadequados para seu contexto social³². Os déficits em FE podem ser encontrados em diversos Transtornos do Desenvolvimento, como Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e o Transtorno do Espectro Autista (TEA)³³.

As FE dependem de circuitos neuronais envolvendo principalmente o córtex pré-frontal, sendo também encontradas evidências de participação de circuitos posteriores e subcorticais, especialmente no processamento e integração de emoções e informações sensitivas³¹. O desenvolvimento dessas habilidades cognitivas se estende até o início da vida adulta, sendo que o período mais crítico para esse desenvolvimento é o pré-escolar³⁰.

Considerações Finais

Os conhecimentos contemporâneos das neurociências demonstram a relevância do SRC e da neuroplasticidade em diversos aspectos relacionados à afetividade, sexualidade, saciedade, emoções, prazer, satisfação, comportamentos de reforço tanto positivo como negativo, enfim, diversas atitudes de sobrevivência humana. Entretanto, embora os componentes do SRC e suas vias neuronais já sejam conhecidos, grande parte da fisiologia e mecanismos envolvidos em sua atuação permanecem pouco compreendidos. Dessa forma, novos estudos em neurobiologia devem ser realizados envolvendo esta temática.

Referências

1. Chaim CH., Bandeira KBP, Andrade AGde. Fisiopatologia da dependência química. *Revista De Medicina*. 2015;94(4):256-262.
2. Chazan LF, FortesSLCL, Camargo Junior KRD. Apoio Matricial em Saúde Mental: revisão narrativa do uso dos conceitos horizontalidade e supervisão e suas implicações nas práticas. *Ciência& Saúde Coletiva*. 2020;25:3251-3260.
3. Depolito SCP, Moraes LL, Siqueira WG, Sales Baquião, LM, Januário GC, Morceli G. Atuação da equipe de enfermagem frente ao desmame precoce: Uma revisão narrativa. *Saúde Coletiva*. 2020;10(55):2915-2924.
4. Pereira AS, Shitsuka DM, Parreira FJ, Shitsuka R. Metodologia da pesquisa científica. [internet]. 1ª Ed. Santa Maria (RS). UAB/NTE/UFSM. 2018. [citado em 20 Jun 2021]. Disponível em <https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1>
5. Groman SM, Ikemoto S, Rushworth M et al. Introducing the PLOS ONE Collection on the neuroscience of reward and decision making. *PLOS ONE*. 2020;15(10):e0240505.
6. Lerner JS, Li Y, Valdesolo P et al. Emotion and decision making. *Annual Review of Psychology*. 2015;66(1):799-823.
7. Verharen JP, Adan RA, Vanderschuren LJ. How reward and aversion shape motivation and decision making: a computational account. *The Neuroscientist*. 2019;26(1):87-99.
8. Machado ABM, Haertel LM. *Neuroanatomia funcional*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2013.
9. Michel A, Estañol B, Sentíes H et al. Reward and aversion systems of the brain as a functional unit. *Basic mechanisms and functions*. *Salud mental*. 2015;38(4):299-305.
10. Brockmeyer T, Simon JJ, Becker A et al. Reward-related decision making and long-term weight loss maintenance. *Physiology&Behavior*. 2017;181:69-74.
11. Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends in Neurosciences*. 2012;35(1):68-77.
12. García-García I, Horstmann A, Jurado MA et al. Reward processing in obesity, substance addiction and non-substance addiction. *Obesity Reviews*. 2014;15(11):853-69.
13. Sadler TW. Langman. *Embriologia Médica*. 13ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2016.
14. Dias M, Partington M. Congenital brain and spinal Cord malformations and their associated cutaneous markers. *Pediatrics*. 2015;136(4):e1105-19.
15. Doremus-Fitzwater TL, Spear LP. Reward-centricity and attenuated aversions: An adolescent phenotype emerging from studies in laboratory animals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;70:121-134.
16. De Micheli D, Andrade ALM, Silva EA, Formigoni MLO. *Drug Abuse in Adolescence*. 1ª ed. New York: Springer. 2016. 200p.
17. Ernst, M. The triadic model perspective for the study of adolescent motivated behavior. *Brain and cognition*. 2014;89:104-111.
18. Morales M, Margolis EB. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*. 2017;18(2):73-85.
19. Michel A, Estañol B, Sentíes H et al. Reward and aversion systems of the brain as a functional unit. *Basic mechanisms and functions*. *Salud mental*. 2015;38(4):299-305.
20. Lammel S, Lim BK, Malenka RC. Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology*. 2014;76:351-9.
21. Van Zessen R, Phillips JL, Budygin EA et al. Activation of VTA GABA neurons disrupts reward consumption. *Neuron*. 2012;73(6):1184-94.
22. Lüscher C, Malenka RC. Drug-Evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling. *Neuron*. 2011;69(4):650-63.
23. Michel A, Estañol B, Sentíes H et al. Reward and aversion systems of the brain as a functional unit. *Basic mechanisms and functions*. *Salud mental*. 2015;38(4):299-305.
24. Emmanuelle Courtiol, Edenia C. Menezes, Catia M. Teixeira. Serotonergic regulation of the dopaminergic system: Implications for reward-related functions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021;128:282-293.
25. Miller EK. The prefrontal cortex and cognitive control. *Nature Reviews Neuroscience*. 2000;1(1):59-65.
26. Seruca TC. *Córtex pré-frontal, funções executivas e comportamento criminal [Tese Internet]*. Portugal: Universidade de Aveiro; 2013 [citado 2021 Jun 20]. 48 p. Disponível em: <https://core.ac.uk/display/70652362> Doutorado em psicologia.
27. Jacob SN, Stalter M, Nieder A. Cell-type-specific modulation of targets and distracters by dopamine D1 receptors in primate prefrontal cortex. *Nature communications*. 2016;1(1):13218
28. Chau BKH, Jarvis H, Law CK, Chong TT. Dopamine and reward: a view from the prefrontal cortex. *Behav Pharmacol*. 2018;29(7):569-583.
29. Kindler DC, Fugita F, Martins L, Davanso H, editors. *Accessibility and quality of health services*. 3º Simpósio de Neurociências da Grande Dourados - SINGraD; 13-15 Out 2012; Grande Dourados, MS. Grande Dourados, Brasil: SINGraD; 2012. 1 p.
30. Carlson SM, Zelazo PD, Faja S. Executive function. *The Oxford handbook of developmental psychology*. 2013;1(1):706-743.
31. Cristofori I, Cohen-Zimerman S, Grafman J. Executive Functions. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019;163(1):197-219.
32. Santana AN de, Melo MRA, Minervino CA da SM. *Instrumentos de Avaliação das Funções Executivas: Revisão Sistemática dos Últimos Cinco Anos*. *Avaliação Psicológica*. 2019;18(1):96-107.
33. *Funções Executivas [Internet]*. São Paulo (SP): Sociedade Brasileira de Neuropsicologia (SBNp). Vol. 1, No. 5, Set 2018 - [citado em Jun 20 2021]. Disponível em: <https://sbnpbrasil.com.br/wp-content/uploads/2019/02/12-Boletim_Set-2018.pdf>.

Neuropatias Desmielinizantes Crônicas Adquiridas: Análise do Comprometimento de Fibras Finas com Emprego de Testes Autonômicos e dos Questionários COMPASS-31 e DN-4

Felipe Souza Lima Vianna¹, Carlos Bruno Nogueira¹, Bruno Lima Pessôa¹, Osvaldo José Moreira Nascimento¹

Resumo

As neuropatias desmielinizantes crônicas adquiridas têm como principais manifestações clínicas sinais e sintomas relacionados ao acometimento de fibras motoras e de fibras sensitivas largas. Nos últimos anos tem disso demonstrado comprometimento de fibras finas nesses pacientes. As principais formas de apresentação clínica do acometimento de fibras finas são o comprometimento autonômico e a dor neuropática. O objetivo do estudo foi avaliar e descrever o acometimento de fibras finas em pacientes com neuropatias desmielinizantes crônicas adquiridas. Foram excluídos pacientes com outras causas de neuropatia. Foram avaliados 9 pacientes sendo 7 com polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) e 2 pacientes com neuropatia motora multifocal (NMM). Os pacientes foram submetidos a avaliação laboratorial autonômica formal (teste quantitativo do reflexo axonal sudomotor- QSART); variação respiratória da frequência cardíaca; razão da frequência cardíaca durante a manobra de Valsalva; variação da pressão arterial à inclinação; variação da pressão arterial à contração muscular isométrica), ao questionário COMPASS-31 e ao questionário, DN-4. O questionário COMPASS-31 é uma forma validada de quantificação dos sintomas autonômicos, enquanto o questionário DN-4 é usado para diagnóstico de dor neuropática. A prevalência de déficit autonômico (44%) e de dor neuropática (33%) foi semelhante ao encontrado na literatura. Quando presente, o comprometimento autonômico foi considerado leve. Houve tendência dos pacientes com comprometimento autonômico serem mais velhos. A média do escore COMPASS-31 foi de 16,7. Não houve correlação entre os resultados do COMPASS-31 e os resultados da avaliação autonômica. O escore COMPASS-31 maior que 10 identificou 3 dos 4 pacientes com déficit autonômico. Não houve relação entre os resultados dos questionários COMPASS-31 e DN-4. Houve uma relação inversa entre a gravidade dos sintomas autonômicos e o tempo de evolução de doença, porém sem significância estatística. Concluiu-se que uma proporção significativa de nossa amostra de pacientes apresenta comprometimento de fibras finas. Esse comprometimento demonstrou-se leve e heterogêneo. A ausência de correlação entre dor neuropática e comprometimento autonômico, bem como a possível relação inversa entre o tempo de evolução de doença e os sintomas autonômicos, carecem de confirmação em estudos com maior número de pacientes.

Palavras-chave: neuropatia periférica, disautonomia, dor, desmielinização.

Correspondência

Felipe Souza Lima Vianna
Alameda Tietê, 588/32 - Cerqueira
César
01417-020 - São Paulo/SP
Brasil
E-mail: felipeslvianna@gmail.com

¹Programa de Pós-Graduação em Neurologia e Neurociências da Universidade Federal Fluminense.

Chronic Acquired Demyelinating Neuropathies: Analysis of Small Fiber Impairment with Standard Autonomic Tests and the Questionnaires COMPASS-31 and DN-4

Abstract

The chronic acquired demyelinating neuropathies manifest clinically by signs and symptoms related to injury of motor fibers and large myelinated sensitive fibers. In the last years it has been shown injury also of small nerve fibers. Small fiber injury mainly manifests by neuropathic pain and autonomic impairment. The objective of this study was to evaluate and describe the compromise of small fibers in patients with chronic acquired demyelinating neuropathies. Patients which also had other causes of neuropathy were excluded. The study involved 9 patients (7 with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and 2 with multifocal motor neuropathy). Patients were evaluated with standard autonomic tests (quantitative sudomotor axon reflex test- QSART, heart rate response to deep breathing, Valsalva ratio, arterial pressure response to tilt, arterial pressure response to isometric exercise) and two questionnaires: COMPASS-31 and DN-4. The COMPASS-31 is an instrument validated for quantification of autonomic symptoms, while DN-4 is used to diagnose neuropathic pain. The prevalence of autonomic impairment (44%) and neuropathic pain (33%) were similar to those described in the literature. The autonomic deficits found were considered mild. There was a tendency for patients with autonomic impairment being older. The mean COMPASS-31 score was 16,7. The COMPASS-31 score threshold of 10 identified 3 of the 4 patients with autonomic impairment. There was not correlation between COMPASS-31 scores and the results of autonomic tests. There was not correlation between the COMPASS-31 scores and DN-4. There was a inverse correlation between the scores of COMPASS-31 and the duration of the disease, although it was not statistically significant. In summary, it was shown that a significant proportion of our patients had small fiber compromise. This compromise was mild and heterogenous. The absence of correlation between neuropathic pain and autonomic impairment, and the possible inverse correlation between duration of disease and autonomic symptoms deserve further evaluation in studies with more patients.

Keywords: peripheral neuropathy, dysautonomia, pain, demyelination.

Introdução

As neuropatias desmielinizantes crônicas adquiridas são causadas por lesão imunomediadas, sendo susceptíveis tratamento com imunossuppressores ou imunomoduladores¹. Essas neuropatias têm prevalência de cerca de 6 casos por 100.000 pessoas, são mais comuns em homens e idosos e são classificadas em: polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC), neuropatia associada a anticorpo anti-glicoproteína associada a mielina (neuropatia anti-MAG), neuropatia motora multifocal (NMM) e síndrome POEMS¹. A PIDC é neuropatia periférica crônica tratável mais comum².

As largas fibras nervosas mielinizadas são o principal alvo da lesão imediata nessas neuropatias, entretanto as fibras finas sensitivas também podem ser afetadas³. A lesão das fibras nervosas finas pode levar à ocorrência de dor e de alterações autonômicas. Desde que a avaliação autonômica laboratorial formal foi desenvolvida tem sido possível caracterizar o acometimento autonômico de forma acurada nos pacientes com neuropatia periférica^{4,5}. A avaliação laboratorial autonômica formal compreende: testes cardiovagais, testes simpáticos vasomotores e testes simpáticos sudomotores^{4,5}.

Um aspecto importante da avaliação clínica é a análise da gravidade dos sintomas apresentados. Atualmente é possível avaliar a gravidade dos sintomas autonômicos com o questionário COMPASS-31⁶. O COMPASS-31 é uma ferramenta de fácil aplicação, tem alta consistência interna⁶ e foi validado em algumas condições que acometem o sistema nervoso periférico como amiloidose familiar, neuropatia diabética e neuropatia de fibra fina dolorosa distal⁷⁻⁹. O escore obtido com o uso do COMPASS-31 apresenta boa correlação com scores obtidos com questionários de dor neuropática como o DN-4⁹.

Estudos prévios de avaliação autonômica em pacientes com neuropatias desmielinizantes crônicas adquiridas encontraram grande variação na prevalência de comprometimento autonômico^{3,10-12}. Até o momento, não existem publicações que tenham analisado os sintomas autonômicos com o COMPASS-31 em pacientes com essas neuropatias.

O objetivo desse estudo foi avaliar e descrever o comprometimento clínico das fibras nervosas finas com avaliação laboratorial autonômica formal e emprego dos questionários COMPASS-31 e DN-4 em pacientes adultos com neuropatias desmielinizantes crônicas adquiridas acompanhados num ambulatório de um serviço de neurologia de um hospital universitário.

Métodos

Foi realizado um estudo transversal, descritivo, desenvolvido em uma amostra de conveniência de pacientes atendidos no ambulatório de doenças neuromusculares do serviço de Neurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa desse hospital em 20 de julho de 2017 (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

68432717.7.0000.5243). Foram obtidos termos de consentimento por escrito de todos os participantes do estudo.

Foram incluídos pacientes preenchendo os critérios diagnósticos para CIDP conforme o critério da Federação Europeia de Sociedades Neurológicas e Sociedade do Nervo Periférico (EFNS-PNS)¹³. Os pacientes selecionados deveriam ter diagnóstico provável ou confirmado segundo esses critérios.

Foram excluídos pacientes que apresentassem condições alternativas associadas a neuropatia periférica. Foram objetivamente pesquisadas as seguintes condições: sorologia para HIV e hepatites virais, sorologia para sífilis, glicemia de jejum, dosagem de vitamina B12 e ácido fólico. Foram também excluídos pacientes com uso prévio de medicações possivelmente associadas a neuropatia como amiodarona e quimioterápicos.

Foram aplicados os seguintes questionários pelo primeiro e segundo autores: DN-4¹⁴ e COMPASS-31¹⁵. Além disso, os participantes foram submetidos aos seguintes testes de avaliação autonômica: teste quantitativo do reflexo axonal sudomotor (QSART), variação da frequência cardíaca a respiração profunda (variabilidade da frequência cardíaca), razão da frequência cardíaca na manobra de Valsalva (razão da frequência cardíaca), resposta da pressão arterial ao teste de inclinação (teste de inclinação) e resposta da pressão arterial à contração muscular isométrica (resposta da PA à contração muscular). Os testes de avaliação autonômica foram realizados em conjunto pelo primeiro e segundo autores. Os resultados desses testes e dos questionários foram registrados em formulários específicos e a computação do resultado final de cada avaliação só era realizada após o término da avaliação do paciente.

Foram seguidas as recomendações padrão antes da realização dos testes de avaliação autonômica⁵: jejum por 4 horas antes do exame, abstinência de nicotina nas 4 horas antes do exame, abstinência de bebidas alcoólicas e cafeína por 12 horas antes do exame, não usar roupas apertadas no dia do exame, não usar analgésicos no dia do exame e suspensão de medicamentos com possível interferência na avaliação por 48 horas antes do exame (antihistamínicos, anticolinérgicos, simpaticomiméticos, betabloqueadores e bloqueadores alfa adrenérgicos, antidepressivos, fludrocortisona e diuréticos).

O QSART foi realizado com o aparelho Q-sweat (produzido por WR Medical, Minnesota, EUA). Para realização do teste o paciente era deitado na maca em posição supina, a pele era preparada com acetona, álcool e água e as células de suor eram colocadas sobre a pele nos sítios padronizados (antebraço distal, perna proximal, perna distal e parte lateral do dorso do pé). Era feita uma leitura da sudorese basal por um minuto, durante o qual a sudorese deveria ser estável. Caso não houvesse estabilização da sudorese por pelo menos um minuto o teste era postergado para outra data. Após estabilização da sudorese, era aplicado o estímulo de acetilcolina por iontoforese por um período de 5 minutos. A sudorese era aferida durante o período do estímulo e

por mais 5 minutos após o estímulo. A quantidade total de suor produzida durante os 10 minutos do exame foi aferida e comparada aos valores normais do Q-sweat de acordo com idade e sexo. Foram consideradas anormais respostas ausentes ou inferiores ao percentil 5 conforme dados do fabricante do aparelho.

A variabilidade da frequência cardíaca foi avaliada com monitorização contínua do intervalo RR com frequencímetro da marca Polar. Após um minuto de monitorização de base os pacientes eram instruídos a realizar oito ciclos inspiratórios e expiratórios consecutivos de 5 segundos cada. Foi verificada a frequência cardíaca mínima e máxima de cada ciclo. Para o cálculo da média da variação da frequência cardíaca foram levadas em consideração as cinco maiores respostas consecutivas. Essa média foi comparada a valores controle publicados em Laboratory Evaluation of Autonomic Failure, sendo considerados anormais os valores abaixo do percentil 2,5 para idade⁵.

Razão da frequência cardíaca na manobra de Valsalva: Os pacientes eram orientados a soprar através de um manômetro aneroide durante 15 segundos, mantendo uma pressão de 40 mmHg, enquanto a frequência cardíaca era constantemente monitorada através do intervalo RR. Após intervalo de 3 minutos de descanso a manobra era repetida até que duas respostas semelhantes eram obtidas. Foram realizadas no máximo quatro manobras por paciente. A razão da frequência cardíaca foi calculada da seguinte forma: maior frequência cardíaca obtida durante a manobra dividida pela menor frequência cardíaca obtida nos 30 segundos que se seguem a frequência cardíaca máxima. O valor encontrado foi comparado aos valores normais encontrados na literatura⁵. Foram considerados anormais os resultados abaixo do percentil 2,5.

Resposta pressórica a contração muscular isométrica: os participantes eram colocados em posição sentada e era aferida a pressão arterial. Após isso, eram solicitados a realizar flexão dos dedos, apertando um dinamômetro com o máximo de força possível sendo verificado o valor da força. Após descanso de 1 minuto o paciente era instruído pelo examinador a apertar o manômetro com 30% da força máxima, mantendo essa força durante 3 a 5 minutos. Logo após o término da contração é aferida a pressão arterial novamente. O valor da pressão arterial diastólica final é comparado ao valor da pressão diastólica inicial e diferenças menores que 11 mmHg foram consideradas anormais, sendo compatíveis com disfunção simpática¹⁶. Diferenças entre 11 e 15 mmHg foram consideradas inconclusivas.

O diagnóstico de comprometimento autonômico foi definido como alteração em pelo menos um dos testes acima conforme explicado. Desta forma, foi

verificada a prevalência do comprometimento autonômico na amostra de pacientes, bem como o tipo do comprometimento autonômico:

- Comprometimento sudomotor: alteração no QSART.

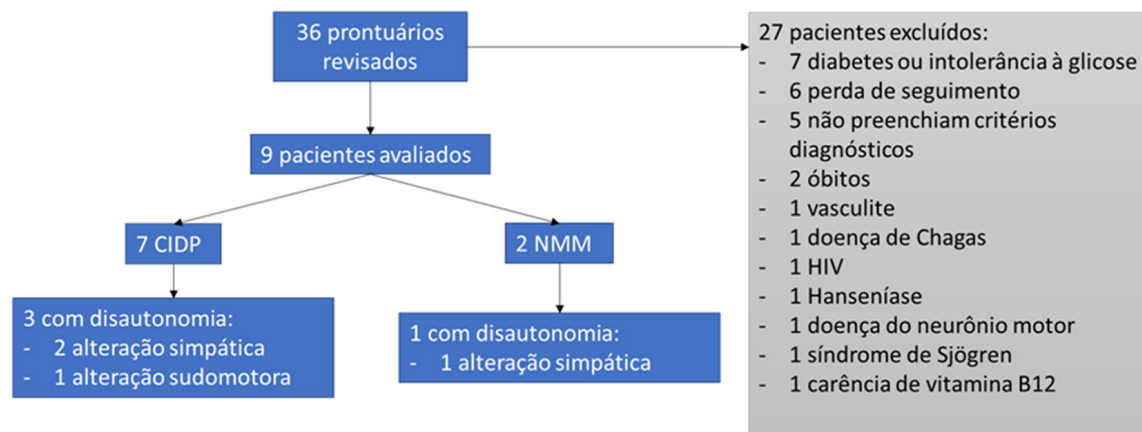
- Comprometimento adrenérgico: alteração no teste de contração muscular sustentada ou na resposta da pressão arterial ao teste de inclinação.

- Comprometimento cardiovagal: alteração na variabilidade da frequência cardíaca ou na razão da frequência cardíaca na manobra de Valsalva.

Foram avaliados: o sexo dos participantes (número absoluto e proporção), idade (média e desvio padrão), subtipo específico de neuropatia (número absoluto e proporção), duração da doença em anos desde o aparecimento dos primeiros sintomas até a data da avaliação (média e desvio padrão), escore DN-4 (média e desvio padrão), escore COMPASS-31 (média e desvio padrão), prevalência de COMPASS-31 maior que 30 e maior que 10 (número absoluto e proporção), prevalência de dor neuropática conforme o questionário DN-4 (número absoluto e proporção). O cálculo do intervalo de confiança das prevalências foi feito através do método de Wald modificado. Foram feitas análise de correlação (cálculo do coeficiente de Spearman) entre os resultados do COMPASS-31 com os resultados do DN-4 e com os resultados dos testes de avaliação autonômica. Foi feita análise de correlação entre os resultados do COMPASS-31 e o tempo de duração de doença. Foram comparadas a idade e o tempo de duração de doença entre pacientes com e sem comprometimento autonômico através do teste U de Mann-Whitney. O nível de significância estatística foi definido em 0,05. O valor de p não foi corrigido para múltiplas comparações, devendo seu resultado ser considerado apenas no sentido de geração de hipóteses. As avaliações estatísticas foram feitas com o programa R.

Resultados

Foram identificados 36 pacientes com provável diagnóstico de neuropatia desmielinizante crônica adquirida em acompanhamento no Setor de Doenças Neuromusculares do Serviço de Neurologia da Universidade Federal Fluminense. Após revisão cuidadosa dos prontuários foram excluídos do estudo 27 pacientes: 7 por diabetes ou intolerância oral à glicose, 6 por perda de seguimento, 5 não preenchiem critérios diagnósticos, 2 haviam falecido, 1 por suspeita de vasculite, 1 por doença de Chagas, 1 por HIV, 1 por Hanseníase, 1 por suspeita de doença do neurônio motor, 1 por síndrome de Sjögren e 1 por deficiência de vitamina B12 (Figura 1).

Figura 1. Representação do estudo. Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (CIDP). Neuropatia motora multifocal (NMM)

Foram avaliados 9 pacientes, sendo 7 deles com CIDP e 2 com NMM. A maior parte dos pacientes era constituída por homens (77%) e o tempo médio de duração de doença era de 9,5 anos com desvio padrão de 6,4 anos (mediana 8 anos, intervalo interquartil 5 a 8 anos) (Tabela 1). Todos os pacientes com CIDP apresentavam padrão clássico de manifestação clínica. Um

dos pacientes com CIDP não teve avaliação cardiovagal registrada devido a artefatos durante a avaliação. Um dos pacientes com NMM não conseguiu realizar o teste com exercício isométrico devido a fraqueza muscular do antebraço. Excetuando-se esses dois casos todos os pacientes foram submetidos a avaliação proposta de forma completa.

Tabela 1. São descritos os números e os percentuais de distribuição de sexo, do diagnóstico principal e prevalência de comprometimento autonômico. São descritos as médias e os desvios padrão do tempo de duração da doença em anos, dos resultados da avaliação autonômica, do COMPASS-31 e do DN-4

Número de pacientes	9	
Idade	54	± 12
Sexo masculino	7 (78%)	
CIDP	7 (78%)	
NMM	2 (22%)	
Tempo de doença (anos)	9,5	± 6,4
Comprometimento autonômico	4 (44%)	
Comprometimento sudomotor	1 (11%)	
Comprometimento adrenérgico	3 (33%)	
Dor neuropática	3 (33%)	
DN-4	1,8	± 2,5
COMPASS-31	17	± 11
QSART antebraço (microlitros)	1,73	± 1,0
QSART perna proximal (microlitros)	0,88	± 0,3
QSART perna distal (microlitros)	0,84	± 0,7
QSART dorso do pé (microlitros)	0,32	± 0,2
Variação Respiratória da FC	16,2	± 5,8
Razão da Frequência Cardíaca	1,86	± 0,56
Variação da PAs inclinação (mmHg)	-10	± 13
Variação PAd com exercício (mmHg)	17	± 9

Foi identificado comprometimento autonômico em 4 pacientes (44% IC 95% 19-73%), sendo 3 pacientes com CIDP e 1 paciente com NMM. Um dos pacientes com CIDP apresentava comprometimento sudomotor no dorso do pé. O escore do COMPASS-31 nesse paciente foi 25. Dois pacientes com CIDP apresentaram hipotensão postural assintomática durante o teste de inclinação sem exibir taquicardia reflexa sendo caracterizado como déficit adrenérgico. A redução da pressão arterial sistólica nesses dois pacientes foi de 24 e 31 mmHg durante o teste. Os escores do COMPASS-31 nesses pacientes foram respectivamente 5 e 13. Se analisarmos apenas o grupo de pacientes com diagnóstico de CIDP a prevalência de comprometimento autonômico foi de 43% (IC 95% 16-75%). O comprometimento autonômico do paciente com NMM foi caracterizado por ausência de incremento significativo na pressão arterial diastólica durante o exercício isovolumétrico sendo compatível com déficit adrenérgico. O escore do COMPASS-31 nesse paciente era 21. Todos os pacientes exibiram valores normais na avaliação cardiovagal. Portanto, foram identificados 1 paciente com comprometimento sudomotor e 3 pacientes com comprometimento adrenérgico.

Os pacientes com comprometimento autonômico apresentavam tendência a serem mais velhos, porém sem diferença estatística (Figura 2). Também havia tendência a idade mais avançada (sem diferença estatística) nos pacientes com comprometimento adrenérgico (Figura 3). Os pacientes com disautonomia não apresentavam diferença significativa no tempo de evolução de doença em relação aos pacientes sem comprometimento autonômico (Figura 4). Não houve diferença no escore DN-4 entre os pacientes com e sem disautonomia.

Figura 2. Diagrama de caixas comparando a idade dos pacientes com e sem comprometimento autonômico. O diagrama número 1 se refere aos pacientes com disautonomia e o diagrama número 2 aos pacientes sem disautonomia. Visualmente o diagrama sinaliza idade mais avançada em pacientes com comprometimento autonômico, porém não houve diferença estatística de idade entre os dois grupos (IC 95% -9,0 a 33,0; $p=0,22$)

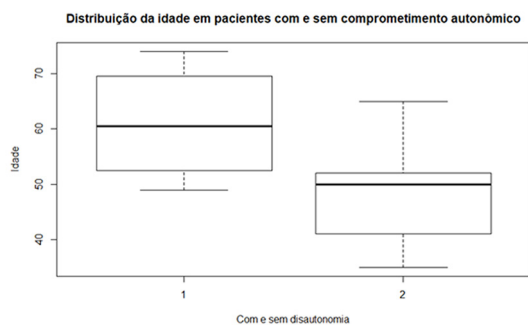


Figura 3. Diagrama de caixas comparando a idade dos pacientes com e sem comprometimento adrenérgico. O diagrama número 1 se refere aos pacientes com déficit adrenérgico e o diagrama número 2 aos pacientes sem déficit adrenérgico. Visualmente o diagrama sinaliza idade mais avançada em pacientes com comprometimento adrenérgico, porém não houve diferença estatística de idade entre os dois grupos. (IC 95% -16,0 a 39,0; $p=0,30$)

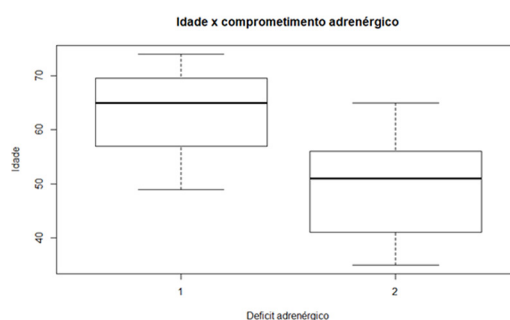
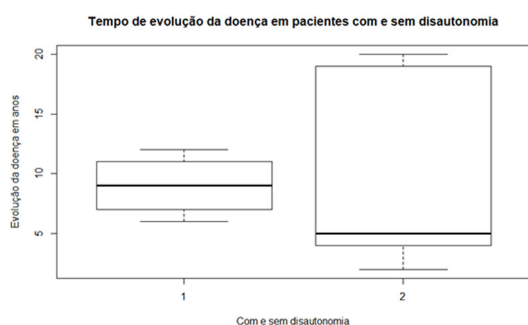


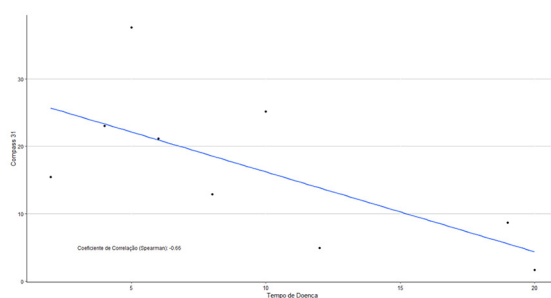
Figura 4. Diagrama de caixas comparando o tempo de evolução da doença em pacientes com e sem comprometimento autonômico. O diagrama número 1 se refere aos pacientes com comprometimento autonômico e o diagrama número 2 aos pacientes sem comprometimento autonômico. Não houve diferença significativa no tempo de evolução de doença nos 2 grupos (IC 95% -13 a 8; $p=0,73$)



O escore médio do COMPASS-31 foi 16,73 com desvio padrão de 11,26. A média e o desvio padrão dos escores do COMPASS-31 em pacientes com e sem comprometimento autonômico foram semelhantes, sendo respectivamente: $16,04 \pm 8,99$ e $17,29 \pm 13,89$ (IC 95% -19,5 a 24,76, $p=1,0$).

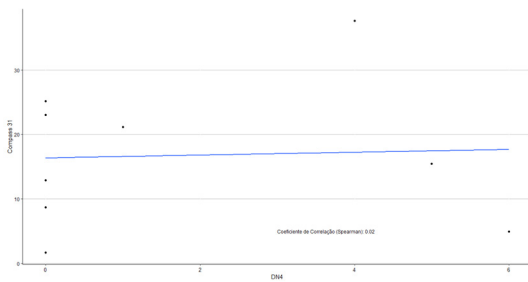
A análise dos coeficientes de correlação de Spearman entre os resultados do COMPASS-31 e os resultados dos testes de avaliação autonômica não demonstraram correlação. A análise do coeficiente correlação de Spearman entre o tempo de evolução de doença e os resultados do COMPASS-31 evidenciou possível relação inversa entre as variáveis, apesar de não haver significância estatística (Figura 5).

Figura 5. A análise visual subjetiva indica uma possível relação inversa entre o tempo de evolução de doença e sintomas autonômicos, isto é maior gravidade de sintomas autonômicos em pacientes com menos tempo de doença. Porém, o cálculo do coeficiente de correlação de Spearman foi -0,66 - sem correlação estatisticamente significativa)



Foi verificado a presença de dor neuropática conforme o questionário DN-4 em 3 pacientes (33%; 95% IC 11,7 - 64,9%). Esses 3 pacientes tinham como diagnóstico primário PIDC. Um paciente com PIDC e dor neuropática (escore DN-4 de 6) apresentava déficit adrenérgico (hipotensão postural no teste de inclinação). Os outros dois pacientes com dor neuropática não apresentaram alterações na avaliação autonômica. Se levarmos em conta apenas o grupo de pacien-

tes com PIDC a prevalência de dor neuropática encontrada foi de 42,9% (95% IC 15,8 a 75,0%). O cálculo do coeficiente de relação de Spearman demonstrou não haver associação entre os resultados do questionário COMPASS-31 e DN-4 (Figura 6). Não houve diferença significativa entre os escores COMPASS-31 dos pacientes com dor neuropática em comparação aos pacientes sem dor neuropática (IC - 29,0 a 18,1; $p=0,90$).

Figura 6. Ausência de correlação entre os resultados do questionário DN-4 e COMPASS-31

Discussão

A prevalência de comprometimento autonômico nesse estudo de 44% é semelhante à descrita no maior estudo de avaliação autonômica em pacientes com CIDP com prevalência de 47%¹⁰, sendo menor que a prevalência reportada em estudos anteriores: 75%¹¹ 76,4%³ (Tabela 2). Um estudo prévio não teve a prevalência total reportada, porém exibiu prevalência de déficit sudomotor em 5 de 7 pacientes avaliados, o que é consideravelmente maior que a prevalência no estudo atual¹². Acredita-se que a grande variação na prevalência de disautonomia entre os estudos é, provavelmente, resultado de heterogeneidade das amostras (idade, tempo de doença, subtipo de doença estudado) e principalmente da metodologia de avaliação autonômica usada. Consideramos que os déficits autonômicos caracterizados em nosso estudo são leves, uma vez que as alterações não se correlacionaram com sintomas e cada paciente com disautonomia apresentou alteração em um único teste.

Tabela 2. Reportado o número de pacientes em cada estudo, média e desvio padrão da idade e prevalência do comprometimento autonômico. Ingall, McLeod e Tamura reportaram apenas a mediana da idade. Nas duas últimas linhas são mostrados os resultados do presente estudo, sendo a última linha referente apenas aos pacientes com CIDP

Estudo	n	Idade	Comprometimento Autonômico	Déficit Sudomotor	Déficit Vagal	Déficit Adrenérgico
Figueroa et al.	47	41,4 ± 15,2	47%	34%	21%	9%
Stamboulis et al.	17	45,2 ± 12,7	76,4%	5,8%	47%	47%
Lyu et al.	12	41,3 ± 18,32	75%	50%	41,6%	50%
Ingall, McLeod e Tamura	14	40 (mediana)	-	71,4%	28,6%	0%
CIDP + NMM	9	54,1 ± 12,4	44,4%	11,1%	0%	33%
CIDP	7	53,1 ± 13,4	42%	14,3%	0%	28,6%

A média da idade no estudo atual (54,1 anos ± 12,35) é maior do que nos estudos prévios. Todos esses estudos avaliaram pacientes com diagnóstico definitivo de PIDC conforme consensos vigentes e excluíram aqueles com comorbidades que pudessem influenciar a avaliação autonômica. O presente estudo envolveu dois pacientes com NMM, porém também foi reportada a prevalência do déficit autonômico apenas em relação aos pacientes com PIDC (Tabela 2). Os sete pacientes com CIDP do nosso estudo tinham tipo clássico de apresentação clínica assim com os pacientes reportados por Figueroa e colaboradores¹⁰. Outros estudos revisados não reportaram o tipo de apresentação clínica^{3,11,12}.

O tempo médio de duração da doença nos pacientes do nosso estudo (9,6 anos ± 6,4) é maior do que o reportado por outros pesquisadores. Os pacientes avaliados por Figueroa e colaboradores apresentavam tempo médio de doença de 3,5 anos ± 4,3, enquanto no estudo de Lyu e colaboradores os pacientes tinham em média 45 meses de duração da doença^{10,11}. Apesar disso, o estudo atual e os estudos prévios não encontraram associação entre o tempo de duração da doença e a presença de comprometimento autonômico^{3,10}, portanto o tempo de duração de doença não parece ter relação com a ocorrência de comprometimento autonômico.

A prevalência de déficit sudomotor na nossa

amostra (11,1%) ficou dentro da variação reportada na literatura, contudo observa-se grande variabilidade dessa última (5,8 a 71,4%), devida em parte aos diferentes métodos utilizados. Dois dos estudos utilizaram a ausência da resposta simpática cutânea como evidência de déficit sudomotor^{3,11}. Entretanto, esse teste apresenta baixa especificidade em pacientes com neuropatia somática por depender da integridade de nervos sensitivos. O único estudo prévio que usou o QSART mostrou alterações em 13 de 47 pacientes (27,7%)¹⁰. Apesar dessa prevalência ser maior que o da nossa amostra, os déficits reportados se assemelham ao encontrado no presente estudo: leves, distais e em sítio único.

A presença e a gravidade dos sintomas autonômicos nos nossos pacientes não se correlacionaram com os resultados dos testes autonômicos. Estudos recentes em pacientes com neuropatias cujas manifestações clínicas se caracterizam por déficits autonômicos importantes têm demonstrado ótima correlação entre o escore do COMPASS-31 e os resultados das avaliações autonômicas^{7,17}. Como a avaliação laboratorial do sistema nervoso autonômico depende de equipamentos especializados, disponíveis quase que exclusivamente no ambiente de pesquisa clínica, seria importante encontrarmos formas de selecionar os pacientes que mais se beneficiariam da avaliação autonômica formal. O uso do questionário COMPASS-31 é uma das ferramentas

que poderiam ajudar a selecionar esses pacientes. O valor de corte de 10 pontos no escore do COMPASS-31 seria o valor com maior sensibilidade (92,6%) para o diagnóstico de polineuropatia de fibras finas¹⁷. Na nossa pequena amostra 3 dos 4 pacientes com déficits autonômicos apresentavam escore do COMPASS-31 maior que 10. Portanto, a aplicação do COMPASS-31 como triagem deixaria de identificar um proporção significativa dos pacientes do déficit autonômico. Apenas um paciente apresentou escore COMPASS-31 acima de 30, um valor próximo ao reportado em pacientes com neuropatia diabética (média de 28,9 +-19,1) em estudo prévio⁷. Esses achados sugerem que valores do escore do COMPASS-31 acima de 30 são menos comuns nas neuropatias desmielinizantes crônicas adquiridas e devem levar à pesquisa de diagnósticos alternativos ou associados.

Os estudos prévios não demonstraram correlação entre a duração da doença e a presença de déficit autonômico^{3,10}. No presente estudo foi encontrado, ainda que sem significância estatística, relação inversa entre os escores do COMPASS-31 e a duração da doença, um achado oposto ao inicialmente esperado. Não foi encontrado na revisão da literatura comparações prévias entre a duração da doença e a gravidade de sintomas autonômicos. Uma das hipóteses que poderia explicar a menor gravidade de sintomas autonômicos com a duração da doença seria o efeito da terapia, entretanto isso é meramente especulativo. Portanto, acreditamos que a possível relação inversa entre a gravidade dos sintomas autonômicos e a duração da doença necessite de investigação adicional em maiores estudos.

Nossos pacientes com comprometimento autonômico tinham uma tendência a serem mais velhos, uma associação que já foi encontrada em estudo anterior¹⁰.

A prevalência de dor neuropática em pacientes com CIDP de nossa amostra (42,9%) é semelhante à reportada na literatura⁹ e reforça a necessidade do rastreio e tratamento adequado da dor nesses pacientes. No nosso estudo não encontramos relação entre os sintomas autonômicos e a presença de dor neuropática. Apenas 1 dos 3 pacientes com dor neuropática apresentava déficit autonômico. Esses achados sugerem que nos nossos pacientes as duas principais formas de acometimento de fibra finas (dor neuropática e comprometimento autonômico) se manifestam independentemente.

O presente estudo apresenta, evidentemente

muitas limitações. Nosso objetivo era estudar as manifestações de acometimento de fibras nervosas finas atribuíveis exclusivamente a neuropatias desmielinizantes crônicas, uma condição rara. Para isso foi preciso excluir grande parte dos pacientes devido comorbidades que poderiam influenciar no resultado das investigações. Nossa amostra reduzida limitou o poder estatístico. Além disso, trata-se de um estudo unicêntrico com amostra de conveniência, o que compromete a generalização dos dados. Entretanto, as avaliações do presente estudo foram realizadas de forma prospectiva, o que faz das anormalidades encontradas um achado fidedigno, contribuindo para um maior entendimento das manifestações clínicas dessas enfermidades.

Conclusões

Ao analisar os diferentes segmentos do sistema nervoso autônomo em conjunto (adrenérgico, cardiovagal e sudomotor), o presente estudo revelou alta prevalência (44%) de comprometimento autonômico numa amostra de pacientes com neuropatia desmielinizante inflamatória crônica adquirida, conforme demonstrado em testes de avaliação autonômica. As prevalências de alterações sudomotoras, conforme avaliação do QSART e adrenérgica (hipotensão no teste de inclinação e ausência de incremento na pressão arterial diastólica à contração muscular sustentada) na nossa amostra foram, respectivamente 11% e 33%. Não foram encontradas anormalidades da função cardiovagal.

Foi constatado uma tendência a idade mais avançada em pacientes com comprometimento autonômico, porém sem significância estatística. Não foi demonstrado correlação entre o tempo de duração de doença e presença de comprometimento autonômico.

Os pacientes apresentavam baixa prevalência de sintomas autonômicos conforme demonstrado pelo questionário COMPASS-31 com média de 17 (\pm 11). Não houve correlação entre os resultados dos testes autonômicos e os resultados do COMPASS-31. Constatamos uma prevalência significativa de dor neuropática (3 de 9 pacientes) conforme o questionário DN-4 nos pacientes avaliados.

Em nossa amostra apenas um de três pacientes com dor neuropática apresentava comprometimento autonômico. Além disso, não houve correlação entre os resultados dos questionários COMPASS-31 e DN-4. Esses achados sugerem que o comprometimento de fibras finas nesses pacientes ocorre de forma heterogênea.

Referências

1. Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. Vol. 10, Nature Reviews Neurology. Nature Publishing Group; 2014. p. 435-46.
2. Mathey EK, Park SB, Hughes RAC, Pollard JD, Armati PJ, Barnett MH, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: From pathology to phenotype. Vol. 86, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. BMJ Publishing Group; 2015. p. 973-85.
3. Stamboulis E, Katsaros N, Koutsis G, Iakovidou H, Gianakopoulou A, Simintzi I. Clinical and subclinical autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve. 2006 jan;33(1):78-84.
4. Low PA. The Autonomic Nervous System. ChB Seminars in Neurology. 2003;23(4).
5. LOW PA, SLETTEN DM. Laboratory Evaluation of Autonomic Failure. Em: LOW PA, BENARROCH EE, organizadores. Clinical Autonomic Disorders. Third Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 130-63.
6. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: A refined and abbreviated composite autonomic symptom score. Mayo Clin Proc. 2012;87(12):1196-201.
7. Greco C, di Gennaro F, D'Amato C, Morganti R, Corradini D, Sun A, et al. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with dia-

8. betes. *Diabetic Medicine*. 2017 jun;34(6):834-8.
9. Gonzalez-Duarte A. Autonomic involvement in hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR amyloidosis). *Clinical Autonomic Research*. 2019 abr 6;29(2):245-51.
10. Thakur S, Dworkin RH, Freeman R, Gorson KC, Herrmann DN. Pain in acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Pain*. 2016 set 1;157(9):1887-94.
11. Figueroa JJ, Dyck PJB, Laughlin RS, Mercado JA, Massie R, Sandroni P, et al. Autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2012;78:702-8.
12. Lyu RK, Tang LM, Wu YR, Chen ST. Cardiovascular autonomic function and sympathetic skin response in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2002 nov 1;26(5):669-72.
13. Ingall TJ, McLeod JG, Tamura N. Autonomic function and unmyelinated fibers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 1990;13:70-6.
14. van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripher. *Eur J Neurol*. 2010 mar;17(3):356-63.
15. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, et al. Translation to Portuguese and Validation of the Douleur Neuropathique 4 Questionnaire. *J Pain*. 2010 maio;11(5):484-90.
16. Vieira B, Costa A, Videira G, Sá MJ, Abreu P. Prevalence of Autonomic Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. *Acta Med Port*. 2015 fev 27;28(1):51.
17. Low PA. Autonomic Nervous System Function. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1993;10(1):14-27.
18. Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2015 jul 1;22(7):1124-30.

Sequela Psiquiátrica e Cognitiva a Longo Prazo do SARS-CoV-2: Evidências e Discussões para um Futuro Mundo Pós COVID-19? Uma Revisão Integrativa da Literatura

Arthur Silva de Andrade¹

Resumo

O estudo em voga caracteriza-se como de revisão integrativa da literatura, onde buscou evidenciar e discutir as principais e mais recentes evidências da sequela psiquiátrica e cognitiva a longo prazo do coronavírus e bem como suas contribuições para promover discussões de interesse universal no campo científico e proporcionar oportunidades de interação entre a comunidade acadêmica, social e o setor governamental, por meio de publicações científicas na área de saúde mental indexadas na base de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System online (MEDLINE), entre os anos de 2019 e 2022. Seguindo os critérios de inclusão, foram selecionados 1,6% estudos para análise de um universo de 1000 publicações, dos quais 100% dos artigos foram publicados em periódicos estrangeiros e mais citados, na garantia de trazer maior proporção científica. Enquanto resultados, os estudos apontaram que a idade média de 50-70 anos dos participantes foi um preditor de prejuízo residual da qualidade de vida e o fato de embora o COVID-19 afetar principalmente o sistema respiratório, outros órgãos, incluindo o cérebro, podem estar envolvidos e que um acompanhamento longitudinal rigoroso e sistemático é necessário para que esse esforço seja bem-sucedido e que maiores e melhores protocolos e registros de pacientes se desenvolvam e sejam implementados, como, por exemplo, a promoção da neuropsicologia e psicoeducação do paciente relacionada a funcionamento cerebral e consequente possibilidades de reabilitação. À vista disso, vários sintomas psiquiátricos e cognitivos do COVID-19 foram descritos, como alteração da consciência, depressão, ideação suicida, ansiedade, dores de cabeça, convulsões, confusão mental, cognição prejudicada, queixas de memória, delírio, distúrbios do sono (principalmente insônia), cefaléia, anosmia ou ageusia, acidente vascular cerebral (AVC) e dentre outros.

Palavras-chave: coronavírus, saúde mental, sequelas.

Long-term Psychiatric and Cognitive Sequelae of SARS-CoV-2: Evidence and Discussion for a Future Post COVID-19 World? An Integrative Literature Review

Abstract

The long-term review study and integrative studies of the literature where research for scientific research and disputes as the main and most recent in scientific research on the coronavirus and as well as its universal contributions to promote research of scientific and scientific interest provide opportunities of interaction between the academic community, the social and governmental sector,

Correspondência

Arthur Silva de Andrade
Av. Eng. Abdias de Carvalho, 1678 -
Madalena
50720-225 - Recife/PE
Brasil
E-mail: arthurpsique@gmail.com

¹Graduando em Psicologia do Centro Universitário Estácio de Recife.

through scientists in the area of mental health indexed in the Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS) and Medical Literature Analysis and Retrieval System database online. line (MEDLINE), the years 2019 and 2022. Following the inclusion criteria, 16% of studies were selected to analyze a universe of 1000 publications, of which 100% of the articles published in foreign and most cited journals, in order to guarantee bring greater scientific proportion. The results pointed out that the studies' average 50-70 years of study was a predictor of residual quality of life earnings and the fact that, although primarily the COVID-19 system, other students, including the brain, may, be involved and that a longitudinal and adequate follow-up is necessary for this effort to be successful and that larger and that are implemented of patients are better and are implemented, as a protocol and are implemented, for example, the promotion of the patient's neuropsychology regarding brain functioning and consequent possibilities of rehabilitation. In view of this, several psychiatric and cognitive symptoms-19 have been described as altered consciousness, depression, suicidal ideation, anxiety, headaches, seizures, mental confusion, impaired cognition, memory complaints, delirium, sleep disturbances (insomnia), headache, mainly anosmia or ageusia, cerebrovascular accident (CVA) and others.

Keywords: coronavirus, mental health, sequelae.

Introdução

Para a elaboração da revisão integrativa da qual se trata, optou-se pelo estudo da doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, denominando coronavírus (covid-19), causada pelo novo coronavírus causador de síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), o qual possui uma dinâmica de transmissão bastante complexa, como a sua transmissão sintomática: quando ocorre principalmente de pessoas sintomáticas para outras pessoas, transmissão pré-sintomática: entendendo que o período de incubação é estimado entre 1 e 14 dias, com mediana de 5 a 6 dias e, por fim, a sua forma de transmissão assintomática: onde o caso assintomático é um caso confirmado por exame laboratorial que não desenvolve sintomas¹⁻³.

À vista disso, o novo coronavírus (SARS-CoV-2), acima caracterizado, transformou-se em um dos maiores desafios sanitários em escala global deste século e logo configurando-se como pandemia. Ainda, junto ao insuficiente conhecimento científico sobre o novo coronavírus, sua alta velocidade de disseminação e capacidade de provocar mortes em populações vulneráveis, a cada dia se geram incertezas sobre quais seriam as melhores estratégias a serem utilizadas para o seu enfrentamento em diferentes partes do mundo. Mais ainda, novos estudos vem apontando para uma situação ainda desconhecida, mas já de alto potencial alarmante, o fato de estudos que comprovam ocorrências de alterações psiquiátricas e cognitivas em sobreviventes de formas moderadas ou graves de COVID-19¹.

Portanto, para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do Coronavírus (Covid-19), o estudo se desdobra da necessidade urgente de uma melhor caracterização do perfil de morbidade psiquiátrica e neuropsicológica aguda e crônica entre as vítimas de COVID-19 e o papel desempenhado por múltiplos componentes relacionados às características clínicas dos indivíduos. Conseguindo através disso o estado atual do conhecimento do tema investigado e possibilitando contribuições para promover discussões no campo científico, social e político e proporcionar oportunidades de interação entre a comunidade acadêmica, a sociedade e o setor governamental⁴.

Objetivos

A pesquisa teve enquanto objetivo central: buscar, avaliar, criticar e sintetizar as evidências disponíveis da seqüela psiquiátrica e cognitiva a longo prazo do coronavírus e possíveis formas de intervenção.

Metodologia

Com a finalidade de atingir os objetivos propostos, optou-se em adotar enquanto recurso metodológico no estudo a denominada Revisão Integrativa da Literatura, método o qual é amplamente conhecido no campo científico e que busca realizar uma análise ampla e focal de estudos anteriores, contribuindo dessa forma para as mais diversas discussões sobre

métodos e resultados de pesquisas, por isso a mesma considera tanto estudos experimentais quanto não-experimentais, para obter um profundo entendimento de um determinado fenômeno⁵.

Portanto, por se tratar de um método de uma vasta multiplicidade de finalidades, para conseguir levar clareza nas apresentações dos resultados, se faz necessário seguir rigorosos padrões metodológicos, de uma forma que o leitor consiga identificar claramente as características próprias dos estudos incluídos na revisão.

Por ser uma Revisão Integrativa da Literatura, o estudo precisou se dividir em objetivas etapas, sendo elas: 1ª etapa: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa. 2ª etapa: estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura. 3ª etapa: definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos e 4ª etapa: interpretação dos resultados e apresentação da revisão/ síntese do conhecimento⁶.

Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou uma busca nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE). Foram utilizados para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações na língua inglesa: “psychiatric sequelae AND coronavírus” e “cognitive sequelae AND coronavírus”. Optou-se em realizar um estudo na língua inglesa pelo fato de nessas condições atingir a comunidade científica de forma mais ampla. Ainda, os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em inglês; artigos na íntegra que retratassem a temática referente à revisão integrativa e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados no intervalo de ano de publicação [2019-2022]. Após a seleção dos artigos, por meio dos critérios de inclusão e exclusão e separando-os com base no assunto principal voltado à problemática do estudo em questão, foram selecionados 16 artigos para ser feita a Revisão Integrativa da Literatura. Tanto a análise quanto a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, contar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

Resultados e Discussão

Identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa

Como já iniciada a conceituação temática da pesquisa, optou-se pelo estudo do chamado coronavírus (covid-19), sendo uma infecção respiratória aguda potencialmente grave causada pelo novo coronavírus causador de síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), o qual possui uma dinâmica de transmissão bastante complexa¹⁻³.

Por ter se transformado em um dos maiores desafios sanitários em escala global deste século, possuir insuficiente conhecimento científico, ter alta velocidade de disseminação e capacidade de provocar mortes em populações vulneráveis, se geram incertezas sobre quais seriam as melhores estratégias a serem utilizadas para o seu enfrentamento em diferentes partes do mundo. E ainda, novos estudos vem apontando ocorrências de alterações psiquiátricas e cognitivas em sobreviventes de formas moderadas ou graves de COVID-19.

Frente ao exposto, para o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do Coronavírus, o estudo se desdobra da necessidade urgente de uma melhor caracterização do perfil de morbidade psiquiátrica e cognitiva entre as vítimas de COVID-19. Logo, decidiu-se que este fato inédito requer uma compreensão significativa, buscando reforçar os resultados existentes para atenuar o déficit de conhecimentos com vista à maior propriedade desse problema.

Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura

Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou uma busca nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE). Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações na língua inglesa: "psychiatric sequelae and coronavirus" [MEDLINE: 876 achados científicos

| LILACS: 05 achados científicos], "cognitive sequelae and coronavirus" [MEDLINE: 921 achados científicos | LILACS: 05 achados científicos]. E os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em inglês; artigos na íntegra que retratassem a temática referente à revisão integrativa e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados no intervalo de ano de publicação [2019-2022]. Totalizando um número de 1000 publicações científicas.

Seguindo os critérios de inclusão, foram selecionados 1,6% estudos para análise de um universo de 1000 publicações, dos quais 100% dos artigos foram publicados em periódicos estrangeiros e mais citados, na garantia de trazer maior proporção científica. Para ser feita a Revisão Integrativa da Literatura. Tanto a análise quanto a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, contar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos

No processo de definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e a consequente verificação do nível de evidência dos estudos e portanto confiança no uso de seus resultados, foi realizada uma reunião e síntese das informações-chave nas plataformas supracitadas, chegando-se aos seguintes artigos:

1. Post-COVID-19 psychiatric and cognitive morbidity: Preliminary findings from a Brazilian cohort study [Morbidade psiquiátrica e cognitiva pós-COVID-19: achados preliminares de um estudo de coorte brasileiro março a abril de 2022]⁷. Gen Hosp Psychiatry . Mar-Apr 2022;75:38-45. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2022.01.002. Epub 2022 Jan 6.

Resultados: O estudo evidenciou que diagnósticos de depressão, transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de estresse pós-traumático, foram estabelecidos respectivamente em 8%, 15,5% e 13,6% da amostra. E que após o início da pandemia, a taxa de depressão e transtorno de ansiedade generalizada era de 2,56% e 8,14%, respectivamente. Outro dado importante foi que o declínio da memória foi relatado subjetivamente por 51,1% dos pacientes.

2. Long-term outcomes after NeuroCOVID: A 6-month follow-up study on 60 patients [Resultados a longo prazo após NeuroCOVID: um estudo de acompanhamento de 6 meses em 60 pacientes]⁸. Rev Neurol (Paris) . Jan-Feb 2022;178(1-2):137-143. doi: 10.1016/j.neurol.2021.12.008. Epub 2022 Jan 6.

Resultados: O estudo evidenciou, através dos dados de 60 pacientes, que pacientes com NeuroCOVID tiveram um impacto negativo na qualidade de vida de 49% dos pacientes. Ainda contado com o fato de que a idade foi um preditor de prejuízo residual da qualidade de vida. Aos seis meses, foi constatado nesses pacientes uma incapacidade residual significativa de 51,7% dos pacientes e cognição prejudicada em 68,9% dos casos. As principais manifestações neuropsiquiátricas persistentes foram distúrbio persistente do olfato/gustativo em 45% dos pacientes, queixas de memória em 34% dos pacientes, ansiedade ou depressão em 32% dos pacientes.

3. Long-term effects of COVID-19 on mental health: A systematic review [Efeitos a longo prazo do COVID-19 na saúde mental: uma revisão sistemática]⁹. J Affect Disord . 2022 Feb 15;299:118-125. doi: 10.1016/j.jad.2021.11.031. Epub 2021 Nov 16.

Resultados: O estudo evidenciou através dos seus dados que dos 885 estudos que foram encontrados, 33 foram incluídos na revisão envolvendo um total de 6.743 participantes. Chegando a informação de que a idade média do estudo dos participantes foi de 57,8 anos, com 63,0% do sexo masculino. Os participantes geralmente não apresentaram sintomas ou sintomas leves de ansiedade a longo prazo e depressão. A prevalência variou dependendo da ferramenta de medição, ainda, distúrbios do sono (principalmente insônia) foram mais comumente relatados como leves. A prevalência de transtorno do estresse pós-traumático foi semelhante à ansiedade e depressão.

4. Neurological complications of COVID-19: from pathophysiology to rehabilitation. An overview [Complicações neurológicas do COVID-19: da fisiopatologia à reabilitação. Uma visão geral]¹⁰. Acta Biomed . 2021 Sep 2;92(4):e2021317. doi: 10.23750/abm.v92i4.10620.

Resultados: O estudo evidenciou que a rota exata pela qual o SARS-CoV-2 pode penetrar no SNC ainda é desconhecida, embora traga informação de uma possível via transsináptica retrógrada das terminações nervosas periféricas e/ou através do bulbo olfatório tenha sido sugerida. Frente a isso, destacou que o manejo precoce da COVID-19 por uma equipe multiprofissional é fundamental para evitar sequelas de longo prazo e que a reabilitação é recomendada para melhorar a função respiratória e cardíaca, bem como para evitar complicações neurológicas a longo prazo.

5. Emerging potential mechanisms and predispositions to the neurological manifestations of COVID-19 [Mecanismos potenciais emergentes e predisposições para as manifestações neurológicas do COVID-19]¹¹. J Neurol Sci . 2021 Sep 15;428:117608. doi: 10.1016/j.jns.2021.117608. Epub 2021 Aug 4.

Resultados: O estudo evidenciou informações acerca da tentativa de abordar os mecanismos moleculares, celulares e sistêmicos em evolução do NeuroCOVID, dando uma ênfase às apresentações cerebrovasculares, desmielinizantes e encefalíticas, que foram relatadas. São apresentados vários mecanismos, especialmente o envolvimento de uma "tempestade de citocinas", como citada pelos autores. E que é através de uma exploração dos fatores genéticos e demográficos que podem predispor os indivíduos ao NeuroCOVID. Os efeitos neurológicos a longo prazo cada vez mais evidentes também são apresentados, como o impacto do vírus na cognição, função autonômica e bem-estar mental, que representam um expressivo peso para já alargados os serviços de saúde. Reforçando através disso a necessidade de vigilância cautelosa, especialmente para aqueles com fatores predisponentes, com fenotipagem clínica eficaz, investigação adequada e, preferencialmente recorrendo ao tratamento imediato, sendo um imperativo para prevenir as sequelas neurológicas, incluindo aquelas relacionadas aos fenótipos longos de COVID-19.

6. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium [Incidência global de manifestações neurológicas entre pacientes hospitalizados com COVID-19-A Relatório para o GCS-NeuroCOVID Consortium e o ENERGY Consortium]¹². JAMA Netw Open . 2021 May 3;4(5):e2112131. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131.

Resultados: O estudo evidenciou que dos 3.055 pacientes em toda a coorte COVID-19, 1.742 (57%) eram homens, e a idade média foi de 59,9 anos. Ainda, dos 475 pacientes na coorte neurológica COVID-19, 262 (55%) eram homens, e a idade média foi de 62,6 anos. Dos 214 pacientes da coorte ENERGY, 133 (62%) eram homens, e a média de idade foi de 67 anos (IC 95%, 52-78 anos). Um total de 3.083 de 3.743 pacientes (82%) em todas as coortes tiveram qualquer manifestação neurológica. Os mais comuns sintomas auto-relatados incluíram cefaléia (1.385 de 3.732 pacientes [37%]) e anosmia ou ageusia (977 de 3.700 pacientes [26%]). Sinais e/ou síndromes neurológicas mais prevalentes foram encefalopatia aguda (1.845 de 3.740 pacientes [49%]), coma (649 de 3.737 pacientes [17%]) e acidente vascular cerebral (222 de 3.737 pacientes [6%]). Presença de clinicamente capturados sinais neurológicos e/ou síndromes foram associados ao aumento do risco de morte hospitalar após o ajuste para o local do estudo, idade, sexo, raça e etnia. Por fim, a presença de distúrbios neurológicos preexistentes foi associada ao aumento do risco de desenvolver sinais e/ou síndromes neurológicos com COVID-19.

7. Observational cohort study of neurological involvement among patients with SARS-CoV-2 infection [Estudo de coorte observacional de envolvimento neurológico entre pacientes com infecção por SARS-CoV-2]¹³. Ther Adv Neurol Disord. 2021 Feb 26;14:1756286421993701. doi: 10.1177/1756286421993701. eCollection 2021.

Resultados: O estudo evidenciou que em toda a coorte, 59,8% dos pacientes tiveram ventilação não invasiva (VNI). A VNI inespecífica foi sofrida por 24,5%, principalmente fraqueza geral e declínio cognitivo ou delírio. VNI leve foi encontrada em 9,8%; mais comumente, paladar ou olfato prejudicados. VNI grave estava presente em 23,5%; metade destes sofreu isquemia cerebral. A incidência de VNI aumentou com sintomas respiratórios de COVID-19. A mortalidade foi maior com o aumento da gravidade da VNI. Notavelmente, 83,3% com VNI grave tinham comorbidade neurológica pré-existente.

8. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study [Resultado neurológico e qualidade de vida 3 meses após COVID-19: um estudo de coorte observacional prospectivo]¹⁴. Eur J Neurol. 2021 Oct;28(10):3348-3359. doi: 10.1111/ene.14803. Epub 2021 May 3.

Resultados: O estudo evidenciou que dos 135 pacientes consecutivos com COVID-19, 31 (23%) necessitaram de cuidados na unidade de terapia intensiva (UTI) (grave), 72 (53%) foram internados na enfermaria regular (moderada) e 32 (24%) precisaram de cuidados ambulatoriais leve durante a doença aguda. No seguimento de 3 meses, 20 pacientes (15%) apresentaram uma ou mais síndromes neurológicas que não eram evidentes antes do COVID-19. A avaliação da saúde mental revelou sintomas de depressão, ansiedade e transtornos de estresse pós-traumático em 11%, 25% e 11%, respectivamente.

9. The three frontlines against COVID-19: Brain, Behavior, and Immunity [As três linhas de frente contra o COVID-19: Cérebro, Comportamento e Imunidade]¹⁵. Brain Behav Immun. 2021 Mar;93:409-414. doi: 10.1016/j.bbi.2021.01.030. Epub 2021 Feb 4.

Resultados: O estudo evidenciou que transtornos de ansiedade, transtornos de humor e ideação suicida são as manifestações psiquiátricas mais comuns. A infecção por COVID-19 pode ter sistema nervoso central e/ou periféricos sintomas, incluindo dor de cabeça, distúrbios do sono, encefalopatia e perda de paladar e olfato. Ainda destacou que o apoio psicológico deve ser implementado, melhorando o bem-estar psicológico, bem como potencializando a psiconeuroimunidade contra a COVID-19.

10. Common Data Elements for COVID-19 Neuroimaging: A GCS-NeuroCOVID Proposal [Elementos de dados comuns para neuroimagem COVID-19: uma proposta GCS-NeuroCOVID]¹⁶. *Neurocrit Care*. 2021 Apr;34(2):365-370. doi: 10.1007/s12028-021-01192-6. Epub 2021 Feb 11.

Resultados: O estudo evidenciou que pacientes com COVID-19 apresentam um amplo espectro de distúrbios neurológicos cujas características foram descritas em vários relatórios desde o início da pandemia à nível global. A sua incidência e prevalência desses distúrbios variam de 3,5% a 84% entre os pacientes com COVID-19, com sintomas neurológicos variando de leves a graves.

11. Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID): clinicopathological update [Neuropatologia do COVID-19 (neuro-COVID): atualização clínico-patológica]¹⁷. *Free Neuropathol*. 2021 Jan 18;2:2. doi: 10.17879/freeneuropathology-2021-2993.

Resultados: O estudo evidenciou que embora o COVID-19 afete principalmente o sistema respiratório, outros órgãos, incluindo o cérebro, podem estar envolvidos. Em estudos clínicos ocidentais, disfunção neurológica relativamente leve, como anosmia e disgeusia é frequente (~70-84%), enquanto distúrbios neurológicos graves, como acidente vascular cerebral (~1-6%) e meningoencefalite são menos comuns.

12. Neurological presentations of COVID-19: Findings from the Spanish Society of Neurology neuroCOVID-19 registry [Apresentações neurológicas do COVID-19: Achados do registro neuroCOVID-19 da Sociedade Espanhola de Neurologia]¹⁸. *J Neurol Sci*. 2021 Apr 15;423:117283. doi: 10.1016/j.jns.2020.117283. Epub 2020 Dec 19.

Resultados: O estudo evidenciou, a partir de um total de 233 casos que foram submetidos, foi incluindo 74 diferentes combinações de manifestações. Os mais relatados foram acidente vascular cerebral (27%), sintomas neuromusculares (23,6%), estado mental alterado (23,6%), anosmia (17,6%), cefaleia (12,9%) e convulsões (11,6%). A média de idade dos pacientes foi de 61,1 anos, sendo 42,1% mulheres; maior proporção de mulheres foi registrada entre os pacientes com estado mental alterado, anosmia e cefaleia.

Os sintomas neurológicos foram persistentes em 33% dos pacientes. Os sintomas gerais estavam presentes em 97,7% dos pacientes, e os resultados dos exames laboratoriais gerais foram anormais em 99,4% dos pacientes.

13. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19 [Uma revisão sistemática de sintomas neurológicos e complicações do COVID-19]¹⁹. *J Neurol*. 2021 Feb;268(2):392-402. doi: 10.1007/s00415-020-10067-3. Epub 2020 Jul 20.

Resultados: O estudo evidenciou através de uma revisão sistemática que cefaleia, tontura, alterações do paladar e do olfato e alteração da consciência foram os sintomas neurológicos mais descritos, sendo este último mais frequente entre os pacientes com evolução grave ou crítica da doença.

14. Multiple Neuroinvasive Pathways in COVID-19 [Múltiplas vias neuroinvasivas no COVID-19]²⁰. *Mol Neurobiol*. 2021 Feb;58(2):564-575. doi: 10.1007/s12035-020-02152-5. Epub 2020 Sep 29.

Resultados: O estudo evidenciou que o cérebro está entre os alvos do COVID-19 e pode ser afetado de várias maneiras, direta e indiretamente. A infecção cerebral direta por SARS-CoV-2 pode ocorrer via transporte axonal através do nervo olfatório e vários sintomas neurológicos do COVID-19 foram descritos, onde estes envolvem anosmia/ageusia, dores de cabeça, convulsões, confusão mental e delírio e coma. Ainda, os sobreviventes do COVID-19 podem estar em maior risco de desenvolver doenças neurodegenerativas anos ou décadas depois.

15. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic [Impactos Neurológicos e Neuropsiquiátricos da Pandemia de COVID-19]²¹. *Can J Neurol Sci*. 2021 Jan;48(1):9-24. doi: 10.1017/cjn.2020.173. Epub 2020 Aug 5.

Resultados: O estudo evidenciou que as manifestações neurológicas e neuropsiquiátricas do COVID-19 são abundantes e que as características clínicas do envolvimento do sistema nervoso central e periférico são evidentes. A maioria dos efeitos psicológicos é secundária a mudanças regulatórias, socioeconômicas e psicossociais associadas à pandemia.

16. Covert Pathways to the Cranial Cavity: Could These Be Potential Routes of SARS-CoV-2 to the Brain? [Caminhos secretos para a cavidade craniana: podem ser rotas potenciais do SARS-CoV-2 para o cérebro?]²². *ACS Chem Neurosci*. 2020 Oct 21;11(20):3185-3187. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00604. Epub 2020 Oct 8.

Resultados: O estudo evidenciou que a doença do sistema nervoso central induzida pela SARS-CoV-2 agora foi reconhecida como uma complicação da doença por coronavírus (COVID-19), além de sua infecção multissistêmica de órgãos. Entendendo que as possíveis rotas pelas quais o SARS-CoV-2 entra no SNC são agora um nicho ativo de pesquisa em todo o mundo. Os espaços contidos dentro dos nervos olfativos embainhados conectados ao líquido cefalorraquidiano da cavidade craniana, em particular, foi descrita em adição a outras vias de infecção ascendente em direção ao SNC.

Interpretação dos resultados e apresentação da revisão/síntese do conhecimento

Nesta etapa do estudo, foi realizada uma análise crítica, propondo uma interpretação dos resultados. Onde, nos 16 artigos selecionados apresentaram enquanto resultados que embora o COVID-19 afete principalmente o sistema respiratório, outros órgãos, incluindo o cérebro, podem estar envolvidos e que um acompanhamento longitudinal rigoroso e sistemático é necessário para que esse esforço seja bem-sucedido e que maiores e melhores protocolos e registros de pacientes se desenvolvam e sejam implementados, como, por exemplo, a promoção da neuropsicologia e psicoeducação do paciente relacionada a funcionamento cerebral e consequente possibilidades de reabilitação.

A idade foi um expressivo preditor de prejuízo, agravando numa faixa dos 60 anos, tontura, alterações do paladar e do olfato e alteração da consciência, depressão, ideação suicida, ansiedade, dores de cabeça, convulsões, confusão mental, convulsões, cognição prejudicada, queixas de memória, delírio, distúrbios do sono (principalmente insônia), cefaléia, anosmia ou ageusia, acidente vascular cerebral. É importante destacar também que a presença de distúrbios neurológicos preexistentes foi associada ao aumento do risco de desenvolver sinais e/ou síndromes neurológicos com COVID-19.

Outra parte dos estudos, além de trazerem os fatos expostos, também informaram que a SARS-CoV-2 afeta o sistema nervoso e que as características clínicas do envolvimento do sistema nervoso central e periférico são evidentes, e ainda indícios de passagens secretas que explicam a patogênese do Neuro-COVID. Os estudos reforçaram ainda para a importância de um acompanhamento longitudinal rigoroso e sistemático é necessário para que esse esforço seja bem-sucedido, protocolos apropriados e registros de pacientes devem ser desenvolvidos e implementados sem demora.

Conclusões

Enquanto conclusão, destaca-se que o estudo conseguiu atingir o seu objetivo central que foi o de evidenciar e discutir as principais e mais recentes

evidências da sequela psiquiátrica e cognitiva a longo prazo do coronavírus, bem como suas contribuições para promover discussões no campo científico e proporcionar oportunidades de interação entre a comunidade acadêmica, o setor empresarial e o setor governamental. Pois, com a interpretação dos resultados se conseguiu alcançar uma certa convergência/similaridade de sequelas psiquiátricas e cognitivas, facilitando o claro entendimento da importância de se realizar cuidados de longo prazo e atenção especial devem ser dados aos pacientes com COVID-19, especialmente se tiverem manifestações neurológicas durante a infecção aguda.

Em suma, como foi possível constatar, métodos de reabilitação devem ser pensados desde já, pois, pelo novo coronavírus atingir várias regiões orgânicas do corpo, os mais diversos profissionais da equipe interdisciplinar e cuidadores/familiares devem agir de forma integralizada, com a intenção de aumentar a autoconsciência dos pacientes sobre suas dificuldades neuropsicológicas. Se fazendo necessário para que esse esforço seja bem-sucedido e que maiores e melhores protocolos e registros de pacientes se desenvolvam e sejam implementados, como, por exemplo, a promoção da neuropsicologia e psicoeducação do paciente relacionada a funcionamento cerebral e consequente possibilidades de reabilitação, facilitando as habilidades atencionais, especialmente de atenção concentrada para estímulos verbais.

Possibilitar ainda o desenvolvimento e o uso de flexibilidade cognitiva voltada para a comunicação e dentre outros benefícios provenientes do método de reabilitação multidisciplinar, envolvendo profissionais da Psicologia, Fisioterapia, Medicina, Terapia Ocupacional e dentre outros. Por fim, procurando dessas formas lutar no enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do Coronavírus (Covid-19) e que o manejo precoce da COVID-19 por uma equipe por uma equipe multiprofissional é fundamental para evitar sequelas de longo prazo e que a reabilitação é recomendada para melhorar a função respiratória e cardíaca, bem como para evitar complicações neurológicas também a longo prazo.

Referências

- World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance. 2020 [internet publication].
- Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2: Singapore, January 23 - March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 10;69(14):411-5.
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):970-71.
- Helbok R, Chou SH, Beghi E, Mainali S, Frontera J, Robertson C, Fink E, Schober M, Moro E, Mcnett M, Bassetti Cl; GCS-NeuroCOVID consortium; EAN COVID task force. NeuroCOVID: it's time to join forces globally. *Lancet Neurol.* 2020 Oct;19(10):805-806. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30322-7. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32949535; PMCID: PMC7494307.
- Botelho LLR., Cunha CCA, Macedo M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade.* Belo Horizonte, v.5, n. 11, p. 121-136 • maio-ago. 2011 • ISSN 1980-5756. Disponível em: . Acesso em: 19 de fevereiro de 2022.
- Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *einstein.* 2010; 8(1 Pt 1):102-6.
- Damiano RF, Caruso MJG, Cincoto AV, De Almeida Rocca CC, De Pádua Serafim A, Bacchi P, Guedes BF, Brunoni AR, Pan PM, Nitrini R, Beach S, Fricchione G, Busatto G, Miguel EC, Forlenza OV, HCFMUSP COVID-19 Study Group. Post-COVID-19 psychiatric and cognitive morbidity: Preliminary findings from a Brazilian cohort study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2022 Jan 6;75:38-45. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2022.01.002. Epub ahead of print. PMID: 35134702; PMCID: PMC8734055.
- Chaumont H, Meppiel E, Roze E, Tressières B, De Broucker T, Lannuzel A, Contributors to the French NeuroCOVID registry. Long-term outcomes after NeuroCOVID: A 6-month follow-up study on 60 patients. *Rev Neurol (Paris).* 2022 Jan-Feb;178(1-2):137-143. doi: 10.1016/j.neurol.2021.12.008. Epub 2022 Jan 6. PMID: 35000793.

9. Bourmistrova NW, Solomon T, Braude P, Strawbridge R, Carter B. Long-term effects of COVID-19 on mental health: A systematic review. *J Affect Disord.* 2022 Feb 15;299:118-125. doi: 10.1016/j.jad.2021.11.031. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34798148; PMCID: PMC8758130.
10. Raciti L, Calabrò RS. Neurological complications of COVID-19: from pathophysiology to rehabilitation. An overview. *Acta Biomed.* 2021 Sep 2;92(4):e2021317. doi: 10.23750/abm.v92i4.10620. PMID: 34487099; PMCID: PMC8477084.
11. Jesuthasan A, Massey F, Manji H, Zandi MS, Wiethoff S. Emerging potential mechanisms and predispositions to the neurological manifestations of COVID-19. *J Neurol Sci.* 2021 Sep 15;428:117608. doi: 10.1016/j.jns.2021.117608. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34391037; PMCID: PMC8332920.
12. Chou SH, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, Mainali S, Bassetti C, Suarez JI, Mcnett M, GCS-NeuroCOVID Consortium and ENERGY Consortium. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open.* 2021 May 3;4(5):e2112131. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131. PMID: 33974053; PMCID: PMC8114143.
13. Fleischer M, Köhrmann M, Dolff S, Szepanowski F, Schmidt K, Herbstreit F, Güngör C, Stolte B, Steiner Km, Stadler C, Riße J, Fiedler M, Meyer Zu Hörste G, Mausberg Ak, Kill C, Forsting M, Sure U, Dittmer U, Witzke O, Brenner T, Kleinschnitz C, Stettner M. Observational cohort study of neurological involvement among patients with SARS-CoV-2 infection. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021 Feb 26;14:1756286421993701. doi: 10.1177/1756286421993701. PMID: 33737955; PMCID: PMC7934032.
14. Rass V, Beer R, Schiefecker Aj, Kofler M, Lindner A, Mahlknecht P, Heim B, Limmert V, Sahanic S, Pizzini A, Sonnweber T, Tancevski I, Scherfler C, Zamarian L, Bellmann-Weiler R, Weiss G, Djamshidian A, Kiechl S, Seppi K, Loeffler-Ragg J, Pfausler B, Helbok R. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *Eur J Neurol.* 2021 Oct;28(10):3348-3359. doi: 10.1111/ene.14803. Epub 2021 May 3. PMID: 33682276; PMCID: PMC8250725.
15. Wang SC, Su KP, Pariante CM. The three frontlines against COVID-19: Brain, Behavior, and Immunity. *Brain Behav Immun.* 2021 Mar;93:409-414. doi: 10.1016/j.bbi.2021.01.030. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33548496; PMCID: PMC7857976.
16. Edlow BL, Boly M, Chou SH, Fischer D, Kondziella D, Li LM, Mac Donald CL, Mcnett M, Newcombe VFJ, Stevens RD, Menon DK; GCS-NeuroCOVID. Common Data Elements for COVID-19 Neuroimaging: A GCS-NeuroCOVID Proposal. *Neurocrit Care.* 2021 Apr;34(2):365-370. doi: 10.1007/s12028-021-01192-6. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33575956; PMCID: PMC7878171.
17. Lou JJ, Movassaghi M, Gordy D, Olson Mg, Zhang T, Khurana MS, Chen Z, Perez-Rosendahl M, Thammachantha S, Singer EJ, Magaki SD, Vinters HV, Yong WH. Neuropathology of COVID-19 (neuro-COVID): clinicopathological update. *Free Neuropathol.* 2021 Jan 18;2:2. doi: 10.17879/freeneuropathology-2021-2993. PMID: 33554218; PMCID: PMC7861505.
18. García-Azorín D, Abildúa MJA, Aguirre MEE, Fernández SF, Moncó JCG, Guijarro-Castro C, Platas MG, Delgado FR, Andrés JML, Ezpeleta D, Spanish neuroCOVID registry group. Neurological presentations of COVID-19: Findings from the Spanish Society of Neurology neuroCOVID-19 registry. *J Neurol Sci.* 2021 Apr 15;423:117283. doi: 10.1016/j.jns.2020.117283. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33636661; PMCID: PMC7749644.
19. Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink Gr, Schweitzer F, Warnke C. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol.* 2021 Feb;268(2):392-402. doi: 10.1007/s00415-020-10067-3. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32691236; PMCID: PMC7370630.
20. Bougakov D, Podell K, Goldberg E. Multiple Neuroinvasive Pathways in COVID-19. *Mol Neurobiol.* 2021 Feb;58(2):564-575. doi: 10.1007/s12035-020-02152-5. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32990925; PMCID: PMC7523266.
21. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-León J, Kanti RB. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *Can J Neurol Sci.* 2021 Jan;48(1):9-24. doi: 10.1017/cjn.2020.173. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32753076; PMCID: PMC7533477.
22. Baig AM. Covert Pathways to the Cranial Cavity: Could These Be Potential Routes of SARS-CoV-2 to the Brain? *ACS Chem Neurosci.* 2020 Oct 21;11(20):3185-3187. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00604. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33030333.

Síndrome de Guillain-Barré Atípica: Relato de Caso

Iara Tiene de Lima Melo¹, Maria Eduarda Morgado Muniz Nogueira¹, Pedro Henrique Barros Braga¹, Enrique Marques Romero Saavedra¹, Sofia Barbosa da Costa Pimentel¹, Victor Wallace Domingues de Menezes¹, Dayvson Gomes Ambrozino Pereira¹, Aureo do Carmo Filho²

Resumo

Fundamentos: A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda^{1,2}. Manifestações típicas incluem fraqueza e alterações na musculatura das pernas, com evolução para os braços e para músculos da mímica facial e da mastigação³. A apresentação tradicional da condição, com seus sinais e sintomas clássicos, não caracteriza um diagnóstico desafiador de forma geral, porém, variações atípicas podem ser de difícil enquadramento⁴.

Relato do Caso: Paciente masculino de 17 anos, iniciou quadro de gastroenterite auto resolutiva seguida de paresia em mão direita e posteriormente em mão esquerda e membros inferiores. Cerca de 3 dias após o início dos sintomas neurológicos, surgiram disfagia, disfonia e dispnéia aos pequenos esforços quando, na emergência, foi indicada a internação hospitalar. Punção Lombar com líquido límpido, com celularidade e glicose normais, proteinorraquia de 71 mg/dl e hemácias 120 p/mm³, além de uma tomografia de crânio (TC), que não apresentou alterações. Houve piora da dispnéia, disfagia e disfonia, sendo indicado então internação de unidade de tratamento intensivo. Diagnosticado com SGB, recebeu tratamento com Imunoglobulina (IgIV) com boa resposta e tratamento sintomático. **Discussão:** A SGB apresenta como principais sinais e sintomas a hipoestesia e parestesia nas extremidades distais que evolui de forma ascendente, pode, ainda, apresentar dor de caráter neuropática de localização lombar e/ou em MMII. No relato de caso descrito, é perceptível predomínio de sintomas motores de modo assimétricos, sendo o dímere E mais acometido que o D, e rapidamente progressivos, como fraqueza, iniciando em MMSS e posteriormente nos MMII. Além da perda da força, foi verificado também alterações sensitivas, acometimento da musculatura respiratória e sinais de disautonomias, como taquiarritmias e hipertensão, fluidos no pulmão, falência respiratória. Tal distinção no início dos sintomas entre o que é relatado na literatura e o que foi encontrado no caso o torna um caso atípico.

Palavras-chave: síndrome de Guillain Barré, quadriplegia espástica, doença autoimune.

Atypical Guillain-Barré Syndrome: Case Report

Abstract

Foundations: Guillain-Barré Syndrome (GBS) is an acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy^{1,2}. Typical manifestations include weakness and changes in the leg muscles, with evolution to the arms and facial expression and mastication muscles³. The traditional presentation of the condition, classical signs and symptoms, does not characterize a challenger diagnosis in general, however, atypical variations may be difficult to frame⁴. **Case Report:** A

Correspondência

Iara Tiene de Lima Melo
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
Rua Mariz e Barros, 775.
20270-901 - Maracanã/RJ
Brasil
E-mail: iaramelo@edu.unirio.br

¹Graduandos de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

²Coordenador Médico do CTI do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

17-year-old male patient started self-resolutive gastroenteritis followed by paresis in the right hand and later in the left hand and lower limbs. About 3 days after the onset of neurological symptoms, dysphagia, dysphonia and dyspnea appeared on small efforts when, in the emergency room, hospitalization was indicated. Lumbar puncture with clear csf, with normal cellularity and glucose, proteinorraquia of 71 mg/dl and red blood cells 120 w/mm³, in addition to a cranial tomography (CT), which showed no alterations. Dyspnea, dysphagia and dysphonia worsened, and hospitalization from an intensive care unit was indicated. Diagnosed with GBS, he received immunoglobulin (IVIG) treatment with good response and symptomatic treatment. **Discussion:** GBS presents as main signs and symptoms hypoesthesia and paraesthesia in distal extremities that evolves upwards, may also present neuropathic pain of lumbar localization and/or in lower limbs. In the case report described, there is a noticeable predominance of motor symptoms in an asymmetric manner, with dmin L being more affected than R, and rapidly progressive, as weakness, starting in upper limbs and later in lower limbs. In addition to the loss of strength, sensory alterations, respiratory muscle involvement and signs of dysautonomia, such as tachyarrhythmias and hypertension, lung fluids, respiratory failure were also verified. Such a distinction at the onset of symptoms between what is reported in the literature and what was found in the case makes it an atypical case.

Keywords: Guillain-Barre syndrome, quadriplegia, autoimmune disease.

Introdução

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda identificada como a mais comum e mais grave neuropatia aguda parálitica no mundo, com a estimativa de 100.000 novos casos desenvolvidos por ano^{1,2}. Manifestações típicas entre os pacientes com SGB incluem fraqueza e alterações na musculatura das pernas, com evolução para os braços e para músculos da mímica facial e da mastigação³. A apresentação tradicional da condição, com seus sinais e sintomas clássicos, não caracteriza um diagnóstico desafiador de forma geral, porém, variações atípicas podem ser de difícil enquadramento⁴.

A causa exata da síndrome não é compreendida, todavia suas indicações clínicas normalmente são posteriores a processos infecciosos virais ou bacterianos. O processo é mediado por componentes autoimunes que possuem alvos nas raízes espinhais ou nos nervos periféricos, o que compromete a mielinização e/ou a integridade axonal do neurônio envolvido naquela fibra⁵. A relação entre os agentes patológicos e antígenos nervosos do hospedeiro configura uma peça fundamental para o entendimento fisiopatológico, particularmente nos casos que sucedem infecções por *Campylobacter jejuni*, amplamente reportados^{4,5}. Outros patógenos descritos como associados à SGB incluem citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus da Influenza A, *Mycoplasma pneumoniae* e enterovírus D68¹.

A incidência da SGB aumenta cerca de 20% a cada adição de 10 anos na idade, no entanto pessoas de todas as idades podem ser afetadas. Diferentes trabalhos mencionam aumentos da incidência com a expansão de casos de doenças infecciosas, como na epidemia de Zika vírus entre 2015 e 2016 na América Latina. Epidemiologicamente, as chances do desenvolvimento do quadro são maiores para homens do que para mulheres, porém, o risco estimado de acometimento por essa síndrome ao longo da vida é inferior a um em mil para qualquer indivíduo²⁻⁴.

O quadro geral dos pacientes com SGB inclui redução da força muscular e da percepção sensorial nos membros, porém, a apresentação da doença demonstra-se consideravelmente heterogênea, além de existirem diversas variantes clínicas. O diagnóstico, portanto, depende do histórico, da queixa e da examinação atual do paciente associados a exames neurológicos, eletrofisiológicos e do fluido cerebrospinal³. Os biomarcadores para a maior parte das variantes não estão disponíveis, o que prejudica a investigação por exames laboratoriais. O conhecimento acerca dos padrões clínicos consoantes ao amplo espectro da síndrome é valioso no diagnóstico mais ágil e preciso, fatores fundamentais para o início apropriado do tratamento e o melhor prognóstico em cada caso².

O estabelecimento dos subtipos de SGB é feito com base na avaliação da disfunção dos nervos periféricos em estudos eletrofisiológicos de pacientes. São eles: polirradiculoneuropatia aguda inflamatória

desmielinizante (AIDP), neuropatia axonal motora aguda (AMAN) e neuropatia axonal sensorio-motora aguda (AMSAN)⁶. A AIDP é a variante mais comum e está relacionada com a destruição da bainha de mielina em nervos periféricos e raízes espinhais. Em contraste, a AMAN apresenta danos nos Nós de Ranvier, o que desencadeia manifestações motoras, e é frequentemente associada com a infecção por *C. jejuni*. A AMSAN é caracterizada por possuir comprometimento tanto no sistema motor quanto no sensorial¹.

O manejo de pacientes com SGB depende do estágio da doença em que se encontram e das complicações desenvolvidas e de provável desenvolvimento. Atualmente, tanto a administração de imunoglobulina intravenosa quanto a plasmaférese são consideradas eficazes para melhorar o quadro geral dos pacientes⁴. No entanto, as opções de tratamento são limitadas e de alto custo, além da assistência apropriada expandir-se para o suporte quanto a incapacidades residuais e às queixas geradas³. Ademais, os recursos terapêuticos disponíveis não são capazes de corrigir os danos já estabelecidos nas estruturas nervosas⁴.

O objetivo da realização desse relato de caso é sinalizar a progressão rápida da SGB de modo a indicar a clínica, os diagnósticos e os tratamentos preconizados, além de descrever como os casos atípicos da SGB vêm se apresentando e em que aspectos eles corroboram ou não com a literatura já descrita. Dessa forma, enfatizar a relevância do diagnóstico ou suspeição para tomada de conduta cada vez mais precoce.

Relato de Caso

Paciente masculino de 17 anos de idade, relata que há cerca de dezessete dias atrás apresentou 3 episódios de diarreia líquida sem presença de pus e/ou sangue, acompanhados por febre (39°C), mal-estar, náuseas e vômitos, que cessaram espontaneamente em 3 dias. No dia seguinte à cessação dos sintomas gastrointestinais, surgiu parestesia em mão direita e posteriormente em mão esquerda e membros inferiores. Cerca de 3 dias após o início dos sintomas neurológicos, surgiram disfagia, disфонia e dispnéia aos pequenos esforços e o paciente procurou atendimento médico de emergência, quando foi indicada internação hospitalar.

No segundo dia de internação hospitalar, foi realizada punção lombar, que demonstrou líquido límpido, com celularidade e glicose normais, proteinorraquia de 71 mg/dl e hemácias 120 p/mm³, além de uma tomografia de crânio (TC), que não apresentou alterações. Houve piora da dispnéia, disfagia e disфонia, sendo indicado então internação de unidade de tratamento intensivo.

O paciente foi admitido no Centro de Terapia Intensiva (CTI) do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) em máscara com reservatório de oxigênio (MR) com fluxo a 15L/min, desidratado (+/+4+), SpO₂=98%, frequência cardíaca (FC) de 125 bpm e frequência respiratória (FR) de 34 irpm. A ausculta do aparelho respiratório identificou murmúrio vesicular reduzido em ambas as bases, com crepitações finas em 1/3 médio,

mais audíveis à direita. O exame neurológico mostrava tetraparesia simétrica descendente arreflexa, com força grau I em MMII e grau II em membros superiores (MMSS), arreflexia de MMII e MMSS, sensibilidade superficial e profunda preservadas em todo o corpo; não havia incontinência, o tônus e a mímica facial estavam preservados, as pupilas eram fotorreagentes bilateralmente e não havia sinais de irritação meníngea. Sobre a história patológica pregressa, foram negadas comorbidades, alergias, uso crônico de medicações, tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas. Na história familiar, não houve relato de doença neurológica. Em relação a sua história social, atuou por dois meses em uma empresa de produtos de limpeza de higienização de estofado, mas deixou o emprego um mês antes da admissão. Nega ter ingerido palmito e alimentos embutidos ou enlatados antes do início do quadro.

Durante a admissão do CTI, foi submetido ventilação não invasiva (VNI) por 2h, apresentando melhora importante da taquicardia (queda da FC de 125 para 96 bpm) e dos parâmetros respiratórios (queda da FR de 34 para 28 irpm, com redução significativa do esforço respiratório). Apresentava-se ainda com temperatura axilar de 38,1 °C, sendo prescrito cefepime e claritromicina, mantida VNI intermitente e dieta oral zero, além de indicado posicionamento de cateter nasoenteral e início de terapia nutricional por esta via. Foi aventada a hipótese de síndrome de Guillain Barré (SGB) é indicado tratamento com imunoglobulinas, o qual não estava disponível no hospital; solicitou-se então a disponibilização emergencial do medicamento à Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro (SES RJ).

No segundo dia de CTI, o paciente mostrava melhora da taquipneia e do esforço respiratório após VNI (FR de 28 para 22 irpm), mantinha boa SpO₂ (97-99%) e permaneceu em MR com fluxo de oxigênio a 10L/min. Mantinha-se vigil, com queixas de cansaço aos pequenos esforços, dificuldade de mobilizar secreção espessa e com reflexo de tosse reduzido.

No terceiro dia, como não se observou melhora do quadro neurológico, optou-se por intubação orotraqueal após sedação e analgesia. Nos 2 dias subsequentes apresentara 4 episódios de febre (37,8 a 38,9°C), aumento do volume e viscosidade de secreções traqueais além de atelectasia à direita, sendo optado por troca de esquema antimicrobiano para meropenem e alterações de parâmetros ventilatórios.

No sétimo dia de internação no CTI foi administrada a primeira dose de imunoglobulina e o paciente foi submetido a traqueostomia (TQT). Três dias após, foram suspensos os sedativos em infusão contínua e o paciente apresentava-se lúcido, sem queixas, bem adaptado ao ventilador mecânico via TQT; apresentava força grau 2 em MMII (coxo femoral), grau 2 em MSE e grau 3 em MSD (braquial), mantinha hipotonia e hiporreflexia. Houve melhora importante dos parâmetros inflamatórios e redução importante do volume e viscosidade de secreção traqueal e no décimo quinto dia de internação no CTI foi suspenso o uso de meropenem e retirados os dispositivos intravasculares

e o cateter vesical de demora.

No dia seguinte, o paciente foi desconectado da prótese ventilatória (após desmame gradual feito nas últimas 72 horas) e submetido a avaliação fonoaudiológica; ainda apresentava episódios de broncoaspiração em volume importante, sendo contraindicada a administração de alimentos e/ou medicamentos por via oral. No décimo oitavo dia de internação no CTI, houve normalização da deglutição, com início de dieta oral pastosa sob supervisão criteriosa da equipe de Fonoaudiologia do hospital.

O paciente apresentou recuperação gradual de força muscular em MMII e posteriormente de membros superiores. Foi mantida reabilitação com fisioterapia respiratória e motora, além de fonoterapia. No 21º dia, foi retirada a cânula de traqueostomia. Após 28 dias de CTI, o paciente recebeu alta para enfermaria, onde permaneceu por mais 2 dias, até receber alta hospitalar.

Ao exame neurológico na alta, o paciente demonstrou força grau 5 para flexão/extensão cervical, grau 2 abdução/adução dos ombros, grau 3 flexão/extensão do MSD, grau 2 flexão/extensão do MSE, grau 3 extensão/flexão de punho D, grau flexão/extensão de punho do MSE, grau 2 para movimentos dos dedos das mãos, grau 4+ flexão da coxa D, grau 4- flexão de coxa E, grau 3 extensão da perna D, grau 2 extensão perna E, grau 4- para dorsiflexão do pé D e grau 3 à E, grau 4+ flexão plantar bilateral, grau 4+ inversão/eversão do pé D, grau 4- inversão/eversão do pé E.

Atualmente, o paciente encontra-se no segundo mês de reabilitação motora e hoje deambula e realiza atividades da vida diária sem a necessidade da assistência de terceiros.

Discussão

A incidência da SGB caracteristicamente aumenta com o acréscimo da idade, no entanto, apesar de menos comuns, casos de jovens como o relatado no presente trabalho também são encontrados na literatura^{13,14}. O paciente avaliado é do sexo masculino, o que manifesta uma concordância com a epidemiologia, que destaca maiores chances de desenvolvimento da doença em homens².

A SGB apresenta como principais sinais e sintomas a hipoestesia e parestesia nas extremidades distais que geralmente têm início nos MMII e em seguida passa para os MMSS, ou seja, ocorrem de forma ascendente, pode, ainda, apresentar dor de caráter neuropática de localização lombar e/ou em MMII, além de fraqueza muscular que varia de leve até quadriplegia completa, que ocorre geralmente de forma progressiva e de distal para proximal. Outros achados podem se apresentar como a ausência de reflexos tendinosos, a disfunção erétil e flacidez da bexiga, hipotensão ortostática, sintomas do trato gastrointestinal como gastroparesia, diarreia, constipação intestinal e vômitos^{7,8,11}. No relato de caso descrito, é perceptível predomínio de sintomas motores de modo assimétricos, sendo o dímero E mais acometido que o D, e rapidamente progressivos, como fraqueza, iniciando

em MMSS e posteriormente nos MMII. Além da perda da força, foi verificado também alterações sensitivas, acometimento da musculatura respiratória e sinais de disautonomias, como taquiarritmias e hipertensão, fluidos no pulmão, falência respiratória. Tal distinção no início dos sintomas entre o que é relatado na literatura e o que foi encontrado no caso o torna um caso atípico. A fraqueza assimétrica, por exemplo, faz parte dos critérios que reduzem a possibilidade, todavia, não exclui o diagnóstico de SGB¹¹.

A SGB é a causa de mais de 50% dos casos de paralisia flácida aguda. Tais eventos têm necessidade de exames para diagnóstico imediato, uma vez que se trata de uma emergência clínica pelo risco de morte devido a

falha da musculatura respiratória^{9,10}.

O diagnóstico para confirmação da SGB deve ser feito pela avaliação clínica e por exames. Dentre essas averiguações laboratoriais e de imagem, estão a eletroneuromiografia (ENMG), a análise do LCR, a investigação etiológica, exames de sangue e imunológicos, ressonância magnética medular e cerebral^{15,24,25}.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da SGB, existem diversos critérios para a definição do diagnóstico, que perpassam pelos essenciais, os clínicos sugestivos, aqueles que reduzem a possibilidade de SGB e os critérios que excluem o diagnóstico¹¹ (Tabela 1).

Tabela 1. Critérios essenciais, que sugerem, reduzem ou excluem o diagnóstico da SGB

Critérios essenciais para o diagnóstico da SGB
Fraqueza progressiva de mais de um membro ou de músculos cranianos de graus variáveis, desde paresia leve até plegia
Hiporreflexia e arreflexia distal com graus variáveis de hiporreflexia proximal.
Critérios sugestivos da SGB
Clínicos
Progressão dos sintomas ao longo de 4 semanas
Progressão dos sintomas ao longo de 4 semanas
Demonstração de relativa simetria da paresia de membros
Sinais sensitivos leves a moderados
Acometimento de nervos cranianos, especialmente expresso por fraqueza bilateral dos músculos faciais
Dor
Disfunção autonômica
Ausência de febre no início do quadro
Análise do LCR
Alta concentração de proteína;
Presença de menos de 10 células/mm ³
Estudo ENMG típico
Redução da velocidade de condução motora em dois ou mais nervos
Bloqueio de condução do potencial de ação motor composto ou dispersão temporal anormal em um ou mais nervos
Prolongamento da latência motora distal em dois ou mais nervos; ou ausência dessa onda
Prolongamento de latência da Onda-F ou ausência dessa onda
Critérios que reduzem a possibilidade da SGB
Fraqueza assimétrica
Disfunção intestinal e de bexiga no início do quadro
Ausência de resolução de sintomas intestinais ou urinários
Presença de mais de 50 células/mm ³ na análise do LCR
Presença de células polimorfonucleares no LCR
Nível sensitivo bem demarcado
Critérios que excluem a possibilidade da SGB
História de exposição a hexacarbono, presente em solventes, tintas, pesticidas ou metais pesados
Achados sugestivos de metabolismo anormal da porfirina
História recente de difteria
Suspeita de intoxicação por chumbo (ou outros metais pesados)
Síndrome sensitiva pura (ausência de sinais motores)
Diagnóstico de botulismo, miastenia gravis, poliomielite, neuropatia tóxica, paralisia periódica ou paralisia conversiva

Desse modo, devido à insuficiência respiratória aguda apresentada pelo paciente, houve a necessidade, inicialmente, da oferta de ventilação não invasiva. Em seguida, houve evolução para o suporte ventilação mecânica invasiva, quando, pelo declínio funcional progressivo quando foi submetida a IOT, pela provável redução da força muscular respiratória. Estudos relatam que a fraqueza da musculatura respiratória progressiva gera aumento de atelectasias, que resultam em hipoxemia, ampliando a frequência e o trabalho respiratório, o que ocasiona a fadiga dos músculos respiratórios debilitados, especialmente do diafragma, além da hipóxia e de hipercapnia. O quadro, por fim, desencadeia falência respiratória aguda⁴. Em conformidade com este caso, estudos^{3,7,21} sustentam que 25-30% dos pacientes com SGB podem apresentar uma evolução rápida da doença e desenvolver insuficiência respiratória de rápido progresso, apresentando necessidade de VM. Após 6 dias de IOT, foi iniciado o desmame, prática condizente com a literatura, uma vez que os pacientes que permanecem na IOT por 7 dias ou mais evoluem com perda importante da massa muscular, com maior dependência da VM e com declínio funcional⁷. Decidiu-se pela TQT no sétimo dia de internação para assim reduzir o esforço ventilatório e para aumentar as chances de desmame, além de diminuir a probabilidade de falha de desintubação. Desse modo, o paciente muda para o modo de ventilação espontânea com pressão de suporte ventilatório com boa adaptação.

No ambiente de terapia intensiva, tem-se maior capacidade em oferecer mais ampla e capacitada assistência, seja pela equipe multiprofissional com experiência na assistência intensiva, seja pelos recursos tecnológicos. Desse modo, no decorrer dos dias de internação, houve a preferência pelo diálogo entre as equipes, ora para minimizar a retenção de secreção pulmonar e garantir ventilação pulmonar mais eficaz, ora pela necessidade em expandir áreas atelectasiadas. Por alguns momentos, destaca-se ainda necessidade de avaliação de outros profissionais para além dos quais o CTI dispunha, oferecendo a melhor assistência segundo as necessidades do caso e, assim, evitando a progressão das complicações emergentes no decorrer da internação.

Com relação ao diagnóstico da SGB através da ENMG, tal determinação é feita pela utilização de ferramentas como a análise das neuro conduções nervosas e a ENMG por agulha que, além de confirmar o diagnóstico, fornece informações sobre o prognóstico. Este exame permite a classificação das principais condições de apresentação da síndrome, distinguindo as formas desmielinizantes das axonais do nervo periférico²³. Apesar de sua importante utilidade na SGB, o resultado dessa avaliação não é o único critério para fechar o diagnóstico e não está presente, de acordo com o MS, no conjunto de critérios essenciais, nem como critérios excludentes. Além disso, a presença de achados normais no ENMG no início dos sintomas não exclui a hipótese de SGB, pois as alterações na ENMG são mais visualizadas em torno das 2 semanas após as manifestações de fraqueza^{11,19}. No caso clínico descrito, a ENMG não foi re-

alizada, em partes pela indisponibilidade do mesmo no HUGG, porém, em ênfase porque o diagnóstico já havia sido confirmado pelos demais critérios.

A SGB apresenta etiologia autoimune que pode ser precedida em 60-70% dos casos¹¹ por um processo infeccioso relacionado a diversos sistemas. Os sintomas começam a surgir entre uma e quatro semanas, após infecção seja viral ou bacteriana, porém, há ainda relatos de exposição prévias a vacinas com agentes atenuados ou mortos e de intervenções cirúrgicas de linfoma ou de lúpus eritematoso disseminado^{11,15,16}. Todavia, outros estudos afirmam a não relação da SGB com eventos adversos pós-vacinais^{17,18}. Dentre as doenças prévias relacionadas à SGB, as infecções respiratórias aparecem como o grupo de doenças mais associadas, seguido por infecções gastrointestinais, doenças bacterianas e virais¹⁹. No caso clínico descrito, foi descartada a possibilidade de relação com vacinações prévias e intervenções cirúrgicas, no relato há uma provável relação com história de gastroenterite aguda auto resolutive 3 dias antes do aparecimento dos sintomas, a qual durou 2 dias. Esse relato corrobora com a literatura encontrada. Na pesquisa exploratória de Costa¹⁹, há relatos que dentre as doenças prévias relacionadas à SGB, 45% têm relação com a Infecção gastrointestinal, o que, também, pode estar relacionado com *C. jejuni*. Outros estudos relatam os sintomas gastrointestinais como segunda causa provável^{19,20}. É válido relatar que, no Brasil, a SGB teve, durante a flavirose pelo vírus Zika, um aumento de incidência de SGB, destacando a possibilidade de relação entre essas condições. Entretanto, no caso destacado essa possibilidade pôde ser descartada, uma vez que foram verificadas sorologias para arboviroses como a Zika e dengue, ambas com resultados negativos.

O tratamento para a SGB tem como objetivo de desacelerar e/ou impedir a progressão dos sinais e sintomas da doença e, assim, diminuir o intervalo de tempo da recuperação, por consequência, diminuindo os déficits motores. O tratamento, segundo a literatura, se dá com a imunoterapia com IgIV ou com plasmáfereze, que são eficazes quando administrados nas primeiras duas semanas do início dos sintomas e nos pacientes que não conseguem deambular^{12,13,20,22,26}. A escolha entre tais opções se deve à disponibilidade do hospital e/ou da farmácia que o fornece, dos fatores de risco que o paciente apresenta, das contra indicações e da preferência do profissional, todavia, não é indicado o uso simultâneo²⁷.

A IgIV tem ação de inibir a ativação e ligação de células imunes a seus alvos neurais ou a ativação local do complemento, a dose indicada é de 0,4 g/kg/dia durante 5 dias consecutivos ou 1 g/kg/dia por 2 dias^{11,28}. A administração da IgIV foi o tratamento de escolha no caso descrito, sendo usada por um período de 5 dias (28/06-02/07) na dosagem indicada. A melhora do quadro foi nítida, uma vez que o paciente com dois dias de uso evolui para TQT, seguido de desmame da VM. A escolha da medicação no caso descrito se deu pela sua disponibilidade na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), um órgão do MS que, no Brasil, deu início à elaboração de listas de medicamen-

tos classificados como essenciais em 1964, por meio do Decreto n.º 53.612, de 26 de dezembro de 1964. No Brasil, esse é o único medicamento que está disponível aos pacientes pelo SUS²⁸ e chega até a farmácia do HUGG pela Farmácia Estadual de Medicamentos Especiais - RIO FARMES - após o contato entre essas entidades e a autorização assinada pelos familiares. Em casos como o descrito, tal trâmite é operacionalizado de forma rápida e sistemática.

Com relação ao uso da plasmáfereze, esse tratamento não farmacológico consiste na separação do plasma e células sanguíneas, sendo esses componentes reinfundidos após diluição em albumina diluída com gelatina ou plasma fresco. O uso na SGB é baseado na remoção de anticorpos, complementos e outros fatores responsáveis por lesões nervosas. A administração da terapia é realizada durante duas semanas^{11,29}. O indicado é a retirada de plasma em cada de 200 a 250 mL/kg, remoção de uma a uma e meia volemia de plasma, em um intervalo de 48 horas, sendo que essas sessões podem ser realizadas por duas vezes caso não haja melhora¹¹. Nos casos mais graves, pode ser realizado de quatro a seis sessões^{11,20}.

Considerações Finais

Pacientes com SGB necessitam de rápido diagnóstico para que seu quadro clínico tenha melhor prognóstico e desfecho e, assim, sequelas sejam evitadas.

Referências

- Kagure WV, Maia PH, de Fernandes OMR. Systematic review of factors associated with the development of Guillain-Barré syndrome 2007-2017: what has changed?. *Tropical Medicine and International Health* [Internet]. 2018 Nov 16 [cited 2022 Aug 18];24(2):132-142. doi: 10.1111/tmi.13181. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/tmi.13181>.
- Willison HJ, Jacobs BC, Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet* [Internet]. 2016 Feb 29 [cited 2022 Aug 18]; 388(1):717-727. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00339-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00339-1). Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2816%2900339-1.3>. Leonhard, SE., Mandarakas, MR., Gondim, FAA. et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2019 Sep 20 [cited 2022 Aug 18]; 15, 671-683. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0250-9>.
- Shahrizaila, N. Lehmann, HC. Kuwabara, S. (2021). Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*, 397(10280), 1214-1228. doi:10.1016/S0140-6736(21)00517-1.
- Sejvar JJ, et al. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *HHS Public Access: Neuroepidemiology* [Internet]. 2017 Nov 27 [cited 2022 Aug 18];36(2):123-133. DOI 10.1159/000324710. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5703046/pdf/nihms900245.pdf>.
- Hadden, RD. et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Ann. Neurol.* 44, 780-788 (1998).
- Araujo, AM. Dias, LC. et al. Treinamento Muscular Inspiratório na Síndrome de Guillain-Barré: Relato de Caso. *Revista Pesquisa em Fisioterapia* [Internet]. 2016 Nov 25;6(4):448-454. doi: 10.17267/2238-2704rpf.v6i4.1075. Available from: https://pdfs.semanticscholar.org/b007/644c6732cf980ac10c05e1c8d17d145eb3f5.pdf?_ga=2.39421475.1843022922.1660520847-1938135870.1660520847.
- Oliveira, E. Monteiro, N. Sequeira, M. Saraiva, JP. Síndrome de Guillain-Barré: experiência de uma Unidade de Cuidados Intensivos e revisão da literatura. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna.* 2012;19(3):130-39. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/267211395_Sindrome_de_Guillain-Barre_experiencia_de_uma_Unidade_de_Cuidados_Intensivos_e_revisao_da_literatura.
- Van den Berg, B. Walgaard, C. Drenthen, J. Fokke, C. Jacobs, BC. van Doorn, PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(8):469-82 doi: 10.1038/nrneurol.2014.121.
- Marx, A. Glass JD, Sutter RW. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. *Epidemiol Rev.* 2000;22(2):298-316. DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018041.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Guillain-Barré. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Brasília : Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: 20210713_publicacao_guillain_barre.pdf (www.gov.br)
- Nóbrega, MEB. Araújo, ELL. Leal, MYWP. Dimech, LGIS. Pércio, J. Surto de Síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado a infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015. Artigo Original, *Epidemiol. Serv. Saúde* 27 (2), 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000200016>.
- Hwan, LJ. Young, S. Sun, R. Clinical presentation and prognosis of childhood Guillain-Barré syndrome: Jung Hwan Lee 1, In Young Sung, Il Sun Rew. *J Paediatr Child*

- Health [Internet]. 2008 Aug 01 [cited 2022 Sep 7];44(7-8):449-54. doi: 10.1111/j.1440-1754.2008.01325.x. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18557809>.
14. Silva, CT. Silva, S. Silva, MJ. Almeida, AF. Fonseca, J. Melo, C. Sampaio, M. Sousa, R. Guillain-Barré Syndrome in a Teenage Girl: A Severe Case With Anti-GM2 Antibodies Associated With Acute CMV Infection and Literature Review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2020 Mar;59(3):300-304. doi: 10.1177/0009922819898186. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31888351.
 15. Tavares, AC. Alves, CBL. Silva, MA. Lima, MBC. Alvarenga, RP. Síndrome de Guillain-Barré: Revisão de Literatura. *Cadernos Brasileiros de Medicina*, v.13, n.1, 2, 3 e 4, 2000.
 16. Mauricio, KC. Ishibashi, RAS. Fatores preditivos para a má evolução respiratória na Síndrome de Guillain-Barré uma Revisão de Literatura. *Revis UMA. Universidade federal de são paulo escola paulista de medicina*. 2007.
 17. Monteiro, JP. Fonseca, S. Proença, J. Calhau, P. Braga, M. Fonseca, MJ. Síndrome Guillain-Barre en edad pediátrica. *Experiência na Unidade de Neuropediatria de um hospital portugues*. *Rev Neurol*. 2006;42(3):144-149.
 18. BZ RS, Dalbó K, Vargas FR, Moretti GRF et al. Síndrome de Guillain Barré Guillain-Barré Syndrome. 2007;51(3):58-61.
 19. Costa, ACD. Síndrome de Guillain-Barré: uma revisão integrativa de literatura e de dados do Sistema Único de Saúde. *Universidade de Brasília-UnB, Faculdade de Ciências de Saúde. Departamento de Saúde Coletiva*, 2016. Disponível em: 2016_AnaCarolinaDiquesdaCosta.pdf (unb.br).
 20. Castillo, AGB. Pirola, IG. Garcia, JMT. Paiva, GP. Guillain-Barré Syndrome: case report. *Arch Health Invest* 9(5):453-456, 2020 - ISSN 2317-3009. Disponível em: <https://doi.org/10.21270/archi.v9i5.5003>.
 21. Khan, F. Rehabilitation in Guillian Barre syndrome. *Aust Fam Physician*. 2004 Dec;33(12):1013-7. PMID: 15630924.
 22. Montini, FT. Souza, DR. Ribeiro, FQ. Battistella, LR. Intensive rehabilitation model in Guillain-Barre syndrome: a case report. *Acta Fisiátrica*, 2016. 23(1). doi:10.5935/0104-7795.20160009.
 23. Hadden, RD. et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome. *Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. Annals of Neurology, Boston*, v. 44, n. 5, p. 780-788, Nov. 1998. PubMed PMID: 9818934. Epub 1998/11/18. eng.
 24. Souza, AV. Souza, MAF. Síndrome De Guillain Barré Sob Os Cuidados De Enfermagem. *Meio Amb e Saúde*. 2007;2(1):89-102.
 25. Filho, LAB. Almeida, SS. Ferreira, LS. Andrade, GB. et al. Perfil epidemiológico e eletrofisiológico de pacientes com síndrome de Guillain-Barré atendidos em hospital terciário no Distrito Federal. 2014;51(1):21-6.
 26. Fujimura, H. The Guillain-Barre´ syndrome. *Handbook of Clinical Neurology: Peripheral Nerve Disorders [Internet]*. 2013 Sep 01 [cited 2022 Sep 7];115(3):383-402. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00021-7. Available from: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/B978-0-444-52902-2.00021-7>.
 27. Oliveira, E. Monteiro, N. Sequeira, M. Saraiva, JP. Síndrome de Guillain-Barré: experiência de uma Unidade de Cuidados Intensivos e revisão da literatura. *Medicina Interna*. 2012; 19(3):130-39. *Sociedade Portuguesa de Medicina Interna - Volume 19 #3 July/September 2012 - english version (spmi.pt)*.
 28. Brasil. MS. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2022 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos*. - 1ª ed. - 2022 - versão eletrônica - Brasília: Ministério da Saúde, 2022. SBN 978-85-334-2261-2. 20210367-rename-2022_final.pdf (www.gov.br).
 29. Vidal, DG. Pacheco, ORA. Miyares, FJR. Castillo, MAC. Cardero, IP. Síndrome de Guillain-Barré en la infancia Guillain-Barré syndrome in the childhood. *Medisan*. 2014;18(5):613-20.

Uso de Biomarcadores em Osteoartrite de Joelho

Bruna Vitor de Almeida Rito¹, João Luiz Pereira Vaz²

Resumo

Introdução: A osteoartrite de joelho (OAJ) é uma doença inflamatória que cursa com perda da cartilagem articular, espessamento do osso subcondral e formação de osteófitos. O diagnóstico da osteoartrite é baseado em critérios radiográficos e sintomas clínicos. Porém, as limitações dos exames de imagem e a subjetividade dos sintomas dificultam a detecção de alterações precoces. É nesse contexto que se estuda a aplicabilidade de biomarcadores no diagnóstico, na avaliação da doença, no prognóstico e na capacidade de resposta ao tratamento da OAJ.

Método: Trata-se de uma atualização da literatura, abrangendo os últimos 10 anos sobre o tema, utilizando-se palavras-chave em inglês e português nas principais bases eletrônicas. **Objetivo:** Identificar os biomarcadores usados no diagnóstico, no prognóstico e no acompanhamento da OAJ e sua utilidade na prática clínica. **Conclusão:** Embora os biomarcadores sejam importantes na investigação diagnóstica da OAJ, deve-se ter cautela no uso rotineiro dos mesmos devido suas limitações. Portanto, novos estudos deverão ser feitos para definir melhor a aplicabilidade dos biomarcadores, bem como validar os marcadores já em investigação.

Palavras-chave: osteoartrite, osteoartrite do joelho, biomarcadores.

Use of Biomarkers in Knee Osteoarthritis

Abstract

Introduction: Knee osteoarthritis (KOA) is an inflammatory disease that progresses with joint cartilage loss, subchondral bone thickening and osteophyte formation. The diagnosis of osteoarthritis is based on radiographic criteria and clinical symptoms. However, the limitations of imaging tests and the subjectivity of symptoms make it difficult to detect early changes. It is in this context that the applicability of biomarkers in the diagnosis, disease assessment, prognosis and treatment responsiveness of KOA is being studied. **Method:** This is a bibliographical update of the literature, using references of studies published in the last ten years. The keywords been used in english and portuguese in the main eletronic bases.

Objective: To identify the biomarkers used in the diagnosis, prognosis and follow-up of KOA and their utility in clinical practice. **Conclusion:** Although biomarkers are important in the diagnostic investigation of KOA, caution should be taken in their routine use due to their limitations. Therefore, new studies should be done to better define the applicability of biomarkers. as well as, validate the markers already under investigation.

Keywords: osteoarthritis, knee osteoarthritis, biomarkers.

Correspondência

João Luiz Pereira Vaz
Hospital Universitário Gaffrée e
Guinle
Rua Mariz e Barros, 775
20270-901 - Maracanã/RJ
Brasil
E-mail: drjoaovaz@gmail.com

¹Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

²Professor Adjunto de Reumatologia da UNIRIO e Orientador do Artigo.

Introdução

A osteoartrite (OA) é uma doença inflamatória, em geral, de evolução lenta e persistente que afeta as articulações, cursando com perda e destruição da cartilagem articular, espessamento do osso subcondral e formação de osteófitos¹. Então, os indivíduos sofrem de dor, rigidez e, em casos mais graves, limitação de movimento articular. Assim, a OA contribui para a redução da qualidade de vida, principalmente nos idosos, e induz a uma maior utilização dos recursos de cuidado de saúde, principalmente nos casos de doença de rápida progressão^{2,3}.

Em 2017, a enfermidade afetou quase 303 milhões de pessoas em todo o mundo, das quais 86,8% tinham algum grau de OA de joelhos (OAJ). Essa doença é considerada uma das principais causas de morbidade e deficiência em idosos, sendo responsável por causar mais dor e incapacidade funcional do que qualquer outro tipo de artrite⁴⁻⁶.

Atualmente, o diagnóstico da OAJ é baseado em critérios radiográficos de gravidade (critérios de Kellgren-Lawrence) e sintomas clínicos (dor, rigidez e perda de função). No entanto, as limitações da radiografia e a subjetividade dos sintomas tornam difícil a detecção de alterações precoces e minuciosas⁷.

Devido a isso, há anos pesquisadores têm procurado outros tipos de exames mais sensíveis e que possibilitem um diagnóstico mais precoce (antes da destruição articular irreversível), chegando a alguns marcadores bioquímicos que são moléculas biológicas liberadas após a degradação da cartilagem, encontradas em fluidos corporais ou tecidos que podem ser utilizados como indicadores de processos fisiopatológicos^{8,9}. Esses biomarcadores, como são chamados, podem ser utilizados para compreender a patogênese e a progressão da OA, já que refletem mudanças na remodelação das articulações¹⁰. Diversos tipos têm sido investigados pelo seu papel potencial no diagnóstico, avaliação da doença, prognóstico e capacidade de resposta ao tratamento na OAJ. A perpetuação da inflamação local no joelho acometido ocorre por atuação de macrófagos e neutrófilos, pois em resposta ao dano sofrido, estas células produzem diversas citocinas, fatores de crescimento e enzimas que são capazes, por exemplo, de causar a degradação de muitas proteínas da matriz cartilaginosa e, desta forma, perpetuar a sinovite e a perda da cartilagem causando dor e neoformação óssea (osteófitos).

Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão narrativa da literatura. A busca de artigos incluiu pesquisa na base de dados PubMed utilizando-se palavras-chaves em inglês. O período de abrangência foi entre 2011 e 2021. Para a busca dos artigos utilizamos os descritores padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde, a saber: osteoarthritis, biomarker, cartilage damage, knee.

Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados na busca eletrônica foram revisados. Os critérios de

inclusão foram: serem artigos de estudos de caso com seres humanos e serem textos completos.

Objetivo

Identificar os biomarcadores usados no diagnóstico, no prognóstico e no acompanhamento da osteoartrite de joelho e sua utilidade na prática clínica.

Biomarcadores de Osteoartrite

Existem diversos tipos de biomarcadores de osteoartrite já descritos, tendo diferentes funções, sendo alguns mais específicos para OAJ, como veremos a seguir.

Biomarcadores de Impacto de Doença

É a classe de biomarcador que avalia a gravidade da doença em indivíduos com OA. Um exemplo é o produto da degradação urinária do telopeptídeo urinário C-terminal de colágeno tipo II (uCTX-II). Esse marcador se encaixa em outras categorias, mas pode ser considerado um marcador sensível da gravidade da OAJ, pois correlaciona-se bem com a presença de osteófitos na radiografia da maioria das articulações afetadas por OA e reflete uma remodelação óssea avançada do joelho⁹.

Nesta classe, também são incluídas as adipocinas, moléculas secretadas pelos adipócitos na inflamação das articulações e na degradação de matriz extracelular. Exercem papel importante na regulação energética, na resposta inflamatória e imunológica. O coxim gorduroso infrapatelar é a principal fonte de adipocinas no líquido sinovial (LS) do joelho, sendo a adiponectina considerada um biomarcador de artrite, pois costuma elevar-se na OAJ, infiltrando a cartilagem e ativando a cascata de degeneração. Outras adipocinas, como a leptina que pode provocar desenvolvimento de osteofitose no joelho, tais como a resistina e a quemerina também podem estar aumentadas na OA, mas suas atividades *in vivo* ainda não são conhecidas¹¹.

Biomarcadores de Prognóstico

São os que podem ser usados para prever o início da OA naqueles sem a doença, assim como a progressão nos indivíduos com a doença existente ou a eficácia de potenciais tratamentos. O uCTX-II também está nesta categoria, uma vez que seus níveis elevados são correlacionados a um risco maior de progressão radiográfica de OA do joelho independente de fatores de risco clínicos conhecidos para AO, tais como idade, sexo e índice de massa corporal (IMC). Além disso, pode ser preditor de dor e agravamento estrutural da OA⁴. Vale destacar que, o uCTX-II está associado a progressão radiográfica da OAJ apenas se tiver níveis reduzidos de N-propeptídeo sérico de colágeno IIA (sPIIANP). Isso confirma que é importante uma associação entre síntese e degradação de colágeno tipo II para a progressão radiográfica da OAJ¹².

O sPIIANP é marcador da síntese de colágeno tipo II e concentrações alteradas foram associadas ao diagnóstico e progressão de OAJ¹³. Há uma associação

positiva e negativa dos níveis séricos de sPILANP e a progressão radiográfica da OAJ. Isso pode resultar do fato de que a síntese colágena difere entre os diferentes graus histológicos de OA. Ou seja, a síntese aumenta (associação positiva de sPILANP) nos graus iniciais e reduz (associação negativa sPILANP) nos graus mais avançados¹².

Já a proteína da matriz oligomérica da cartilagem (COMP) é uma proteína não colágena resultante da ruptura da cartilagem e tem seus níveis séricos elevados em doentes com osteoartrite do joelho. Juntamente com o uCTX-II, é considerada um dos mais consistentes biomarcadores associados à gravidade radiográfica, incidência radiográfica e a progressão da OAJ¹³. O COMP sérico e o ácido hialurônico podem ser utilizados para prever a incidência de sintomas durante o tratamento.

O YKL-40 (sYKL) ou glicoproteína-39 da cartilagem humana é produzida em condrócitos articulares e os níveis no líquido sinovial e no soro e também está correlacionado com a gravidade da doença em OA¹³.

As metaloproteinases de matriz 1 e 3 (MMP-1 e MMP-3) podem prever a perda de cartilagem avaliada por ressonância magnética (RM). E os níveis séricos elevados de adiponectina, visfatina, leptina e receptor solúvel da leptina (OB-Rb) foram correlacionados com a perda de volume de cartilagem do joelho em pacientes com osteoartrite. Na OA pré-radiográfica, níveis séricos de metaloproteinase de colágeno tipo II degradadas (C2M) e do produto de clivagem de colágeno tipo II (C2C) são promissores na previsão da perda de cartilagem. Especialmente quando os dois marcadores estão aumentados, quando é então considerado o início da OA⁸.

Além desses, já foi demonstrado que o aumento da expressão do gene leucocitário sanguíneo das proteínas inflamatórias: interleucina 1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral α (TNF α) e ciclooxigenase 2 (COX-2) está associado à progressão radiográfica da OAJ após dois anos. Assim como as lesões de medula óssea na RM são um biomarcador de imagem que identifica um maior risco de progressão da doença⁴.

Já a proteína C reativa de alta sensibilidade (PtCR-as) e a interleucina 6 (IL-6) apresentam efeitos semelhantes: ambas estão associadas a gravidade da dor e, quando elevadas, prevêm a perda de cartilagem, sendo marcadores de pior prognóstico após total substituição da articulação do joelho⁷. Além disso, a IL-6 foi encontrada em níveis elevados do líquido sinovial de doentes com OAJ estimulando a expressão de metaloproteinases e mediando a degradação de matriz extracelular cartilaginosa, sendo também associada a formação de osteófitos, desenvolvimento de sinovite e extrusão de menisco. Já a interleucina 8 (IL-8) é a quimiocina inflamatória que medeia a acumulação de neutrófilos e a ativação e migração de leucócitos para o líquido sinovial⁵. Porém, o uso desses últimos biomarcadores ainda é limitado, pois estão envolvidos em várias condições inflamatórias e sua utilidade é pequena quando o IMC do indivíduo é levado em

consideração.

Haraden et al.¹⁴ realizaram um estudo em 25 pacientes, dos quais 48 joelhos foram avaliados. Realizou-se a dosagem de 47 citocinas e fatores de crescimento, avaliações radiográficas pelos critérios de Kellgren-Lawrence e biomarcadores do líquido sinovial para avaliar a função de macrófagos e neutrófilos. O objetivo do estudo foi avaliar o perfil desses biomarcadores no LS na OAJ. Os 6 biomarcadores utilizados foram: metaloproteinase 3 (MMP-3), proteína 1 solúvel de adesão celular vascular (sVCAM-1), molécula de adesão intercelular-1 (sICAM-1), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), inibidor tecidual da metaloproteinase 1 (TIMP-1) e proteína quimioatraente de monócito-1 (MCP-1). Todos estavam associados a um grau de inflamação mais grave e, portanto, maior gravidade radiográfica pelos critérios de Kellgren-Lawrence e/ou dos sintomas apresentados. Dentre os 6 biomarcadores, 3 deles (MMP-3, VEGF e TIMP-1) foram mais encontrados no LS do que no plasma, visto serem produzidos localmente na sinóvia, portanto acredita-se que possam estar associados a maior gravidade na OAJ do que os outros. Os autores concluíram demonstrando a possibilidade da grande interação de biomarcadores de inflamação no LS provenientes da sinóvia e também da angiogênese.

Outros biomarcadores são os micro RNAs (miRNAs). Estes são reguladores pós-transcripcionais que contribuem para a homeostasia sinovial, inflamação, fibrose, angiogênese e apoptose celular, sendo encontrados desregulados nos tecidos com OA e, por isso, podendo ser usados para a avaliação de alterações sinoviais e para atuar como novos alvos terapêuticos¹⁰.

Biomarcadores de Eficácia de Intervenção

São os que podem ser aplicados em ensaios randomizados para avaliar as alterações de curto ou longo prazo associadas ao tratamento farmacológico. O uCTX-II também se enquadra nesta categoria, pois observa-se uma redução dos seus níveis 3 semanas após tratamento com injeções intrarticulares de ácido hialurônico, neste caso, sendo interpretado como redução da degradação da cartilagem do joelho¹³. Mas o uso dessa classe de biomarcadores é limitado pela ausência de comprovação de drogas modificadoras de doença (DMD). A avaliação à resposta terapêutica utilizando biomarcadores é complicada, uma vez que não se pode excluir que a liberação dos mesmos possa ser de outras articulações saudáveis¹⁵.

Biomarcadores de Diagnóstico

São os que devem distinguir o indivíduo com ou sem OA com bom valor preditivo positivo e negativo. Ou seja, podem identificar os pacientes que estão na fase em que o tratamento pode ser mais eficaz.

O uCTX-II e o Glc-Gal-Pyd urinário e o N-propeptídeo sérico II de colágeno tipo II (PIINP) pertencem a essa categoria. Como ficam aumentados em doentes com OA, são potenciais biomarcadores de diagnóstico desde que correlacionados com a superfície articular afetada⁹.

Além desses, os níveis séricos de COMP e C2C também têm correlação com a degradação da cartilagem do joelho em pacientes com OA sintomática e, a presença da glicoproteína YKL-40 no LS ou na cartilagem está associada com a presença e gravidade da OA⁹.

Sabe-se que fatores que indicam fibrose e proteínas do sistema complemento também desempenham um papel na patogênese da OA e podem revelar-se biomarcadores de diagnóstico úteis, entretanto, ainda não dispomos de nenhum biomarcador deste tipo.

Biomarcadores Investigativos

São aqueles que não tiveram provas suficientes para serem classificados nas outras categorias. Pertencem a essa categoria uma série de polimorfismos genéticos relacionados com a ruptura da cartilagem. Um grande estudo identificou oito novos genes de risco para a OA, sendo alguns loci específicos para certas articulações⁹. Os genes da imunoglobulina lambda constante 1 (IGLC1) e da imunoglobulina lambda variável 1-44 (IGLV1-44) estão em up regulation nas articulações com OA, em comparação ao grupo controle. Com isso, espera-se que esses genes possam ser usados como novos biomarcadores. Contudo, apesar das análises proteômicas serem promissoras para a identificação de novos biomarcadores, a aplicabilidade dessas tecnologias é limitada¹⁶.

Comentários

Devido à falta de tratamento modificador da doença que reduza a progressão da OA e ao impacto socioeconômico que os sintomas da OAJ causam, seria importante a identificação cada vez mais precoce de indivíduos em risco de desenvolver esta enfermidade, uma vez que isso permitiria a implementação de ações preventivas antecipadas. Todavia, ainda não existem

biomarcadores para um diagnóstico assim e muitos estudos, além de avaliarem pequenas populações, ainda o fazem em pacientes com OA avançada¹².

Faz-se necessária cautela no uso rotineiro dos biomarcadores devido suas limitações, uma vez que a avaliação do biomarcador não leva em conta que a remodelação óssea articular pode variar, de forma fisiológica, entre indivíduos, independente da instalação da OA, bem como podem ter diferenças em indivíduos obesos e idosos, quanto a sua distribuição, metabolismo e excreção¹⁵. Quando pensa-se em OAJ, fica ainda mais difícil, uma vez que os marcadores refletem o metabolismo da matriz cartilaginosa de todas as articulações, não de uma articulação isoladamente¹⁴.

Essas limitações podem ser menos relevantes caso o processo destrutivo seja muito proeminente. Mas devem ser levados em conta, principalmente quando o marcador é utilizado para uma avaliação sistêmica. Além disso, embora os biomarcadores sejam importantes na investigação de OA, os ensaios clínicos e o desenvolvimento de novas drogas ainda não tiveram nenhum impacto significativo no manejo clínico e no acompanhamento da OA¹⁰.

Conclusão

Conclui-se então, que novos estudos devem ser feitos para definir melhor a aplicabilidade dos biomarcadores no diagnóstico, prognóstico e acompanhamento da OA de joelho. Nesse sentido, pode ser feita uma revisão crítica do metabolismo molecular da OA e validação dos marcadores que estão em investigação. Visto que a utilização de biomarcadores para identificar doentes com OAJ em risco de progressão é necessária para a concepção futura de ensaios clínicos de drogas modificadores de doença e para o desenvolvimento de estratégias personalizadas para a OAJ.

Referências

1. Rocha FAC, Vasconcelos JTS, Neto JFM, Shinjo SK, Radominski SC. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. 1ª ed, São Paulo: Manole; 2019. Cap 76, pg 454-61.
2. Jacobs CA, Vranceanu AM, Thompson KL, Lattermann C. Rapid Progression of Knee Pain and Osteoarthritis Biomarkers Greatest for Patients with Combined Obesity and Depression: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Cartilage*. 2020;11(1):38-46.
3. Zhang L, Wen C. Osteocyte dysfunction in joint homeostasis and osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):1-25.
4. Attur M, Krasnokutsky S, Zhou H, Samuels J, Chang G, Bencardino J, et al. The combination of an inflammatory peripheral blood gene expression and imaging biomarkers enhance prediction of radiographic progression in knee osteoarthritis. *Arthritis Research Therapy*. 2020;22(1):1-17.
5. Rajandran SN, Ma CA, Tan JR, Liu J, Wong SBS, Leung YY. Exploring the Association of Innate Immunity Biomarkers with MRI Features in Both Early and Late Stages Osteoarthritis. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:8-11.
6. Zhang L, Xing R, Huang Z, Ding L, Zhang L, Li M, et al. Synovial Fibrosis Involvement in Osteoarthritis. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:1-10.
7. Ishibashi K, Sasaki E, Ota S, Chiba D, Yamamoto Y, Tsuda E, et al. Detection of synovitis in early knee osteoarthritis by MRI and serum biomarkers in Japanese general population. *Scientific Reports* 2020;10(1):1-9.
8. Valdes AM, Meulenbelt I, Chassaing E, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Hart D, et al. Large scale meta-analysis of urinary C-terminal telopeptide, serum cartilage oligomeric protein and matrix metalloproteinase degraded type II collagen and their role in prevalence, incidence and progression of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22(5):683-9.
9. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, Brandi ML, Bruyère O, Chapurlat R, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: Current status and perspectives. *Postgraduate Medical Journal*. 2014;90(1061):171-8.
10. Mobasheri A, Fonseca JE, Gualillo O, Henrotin Y, Largo R, Herrero-Beaumont G, et al. Editorial: Inflammation and Biomarkers in Osteoarthritis. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:11.
11. Xie C, Chen Q. Adipokines: New Therapeutic Target for Osteoarthritis? *Current Rheumatology Reports*. 2020;21(12): 71.
12. Van Spil WE, Welsing PMJ, Bierma-Zeinstra SMA, Bijlsma RJA, Roorda LD, Cats HA, et al. The ability of systemic biochemical markers to reflect presence, incidence, and

- progression of early-stage radiographic knee and hip osteoarthritis: Data from CHECK. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23(8):1388-97.
13. Klocke R, Levasseur K, Kitas GD, Smith JP, Hirsch G. Cartilage turnover and intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis. *Rheumatology International* 2018;38(3):455-9.
 14. Haraden CA, Huebner JL, Hsueh MF, Li YJ, Kraus VB. Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation. *Arthritis Research & Therapy* 2019;21:146-54.
 15. Lafeber FPJG, van Spil WE. Osteoarthritis year 2013 in review: Biomarkers; reflecting before moving forward, one step at a time. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(10):1452-64.
 16. Ye T, Haoyuan Z, Bei Z, Kangyoung X. Exploration of biomarkers in osteoarthritis based on bioinformatics. *Medicine*. 2021;100(31);1-5.

Variante Omicron. Uma Nova e Preocupante Ameaça: Primeiras Impressões Clínicas

Celso Mendonça Rodrigues¹, Isabel Bouzas¹, Virgílio Garcia Moreira^{1,2}, Ana Cláudia Castro¹, Carlos Henrique Nunes¹, Sérgio Freire¹, Luís Cristóvão Porto¹, Equipe Capcs

Resumo

A variante Omicron recebeu atenção especial no Mundo a partir de Novembro de 2021 por se apresentar com uma grande variedade de mutações na proteína Spike. A fim de compreendê-la um pouco mais através da sintomatologia provocada, avaliamos voluntários da pesquisa da vacina realizada pelo HUPE/UERJ através de um formulário enviado via email questionando se os mesmos haviam positivado para Covid nos últimos 30 dias. Na análise dos resultados observamos diferenças nos sintomas comparados à doença inicial com predominância de tosse, dor de garganta, congestão nasal e coriza sugerindo com isso que esta nova variante acometeria mais as vias aéreas superiores.

Palavras-chave: SARS-Cov-2, sintomas Omicron, variante Omicron, Covid.

Omicron Variant. A New and Troubling Threat: Clinical First Impressions

Abstract

The Omicron variant received special attention in the world from November 2021 for presenting a wide variety of mutations in the Spike protein. In order to understand it a little more through the symptomatology provoked, we evaluated volunteers of the vaccine research conducted by HUPE/UERJ through a form sent via email questioning whether they had been positive for Covid in the last 30 days. In the analysis of the results we observed differences in symptoms compared to the initial disease with predominance of cough, sore throat, nasal congestion and runny nose suggesting that this new variant affects the upper airways more.

Keywords: SARS-Cov-2, Omicron symptoms, Omicron variant, Covid-19.

Correspondência

Celso Mendonça Rodrigues
Avenida Marechal Rondon, 381 - São
Francisco Xavier
20950-000 - Rio de Janeiro/RJ
Brasil
E-mail: cel.rodrigues1972@gmail.com

¹Centro de Apoio à Pesquisa no Complexo de Saúde da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (CAPCS). ²Laboratório de Pesquisa em Envelhecimento Humano - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade do Estado do Rio de Janeiro. (GeronLab).

Introdução

No final de novembro de 2021, o mundo foi surpreendido com uma nova variante de preocupação da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), a B.1.1.529, identificada na África do sul e batizada de variante de preocupação Omicron^{1,2}.

No dia 30 de novembro os primeiros casos dessa variante foram detectados no Brasil, informados no boletim da secretaria de estado de São Paulo, causando preocupação nos profissionais de saúde da linha de frente e governos de todo o país.

A Omicron recebeu atenção rapidamente em parte porque contém mais mutações dentro da proteína S do que qualquer variante identificada anteriormente, e o mais importante, tem mutações em comum com todos os quatro tipos de variante de preocupação anteriores^{3,4}. Como as vacinas estão relacionadas à essa proteína, possivelmente essa variante poderia causar doença em indivíduos completamente imunizados^{1,5-7}.

A preocupação se justifica e está relacionada as quatro perguntas que precisamos fazer e responder quando surge alguma nova variante SARS-CoV-2 que são (A) é mais patogênica, (B) é mais transmissível, (C) afeta a eficácia da vacina e (D) tem sintomas diferentes das anteriores?

Com tantas mutações seria o quadro clínico da Omicron semelhante a outras variantes? Precisamos lembrar que com outras variantes tínhamos sintomas como ageusia, anosmia, cansaço, dispneia, diarreia e lesões cutâneas.

A verdade é que ainda não sabemos a resposta

para nenhuma dessas perguntas, e por isso iniciamos uma avaliação com voluntários da pesquisa da vacina realizada pelo HUPE/UERJ com moradores do estado do Rio de Janeiro, tendo o objetivo de alcançar essas respostas e dar elementos aos profissionais que atuam nas emergências para esse diagnóstico com relativa acurácia apesar da gama de outros diagnósticos diferenciais possíveis.

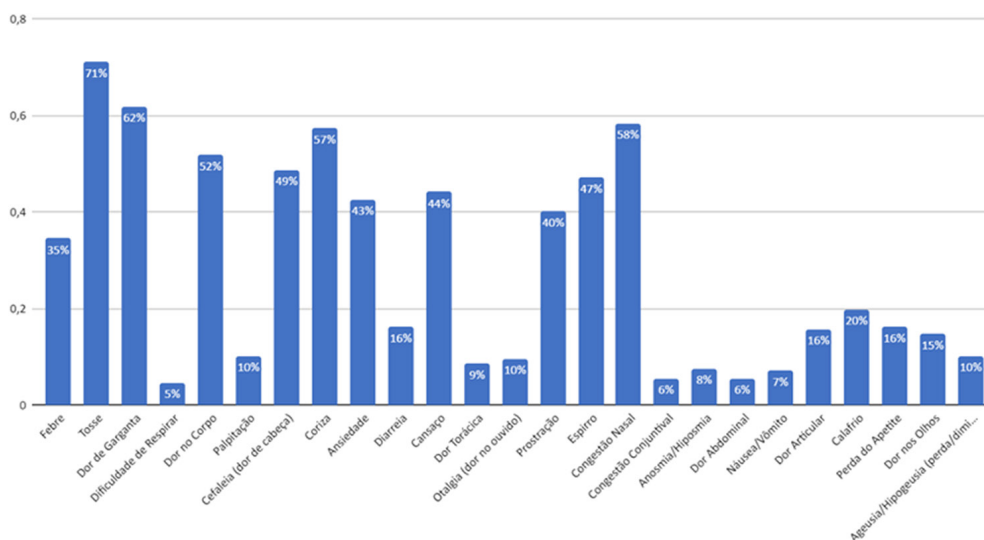
Material e Métodos

A pesquisa da vacina HUPE/UERJ foi iniciada em fevereiro de 2021, contando hoje com cerca de 5200 voluntários vacinados. Foi enviado um formulário entre o dia 8 e 15 de janeiro de 2022 por via eletrônica, perguntando se algum desses voluntários teve Covid nos últimos 30 dias, confirmados por RT-PCR ou antígeno. Esse é o período de interesse já que a variante Omicron foi detectada no RJ no dia 13 de dezembro de 2021 e pelo fato de que os sequenciamentos genéticos terem identificado mais de 80% dos casos relacionados a essa variante no estado.

Desses formulários, obtivemos resposta de 1983 voluntários, sendo que 237 (11,9%) tiveram sintomas, mas apenas 197 (9,9%) tiveram exames positivos para SARS-Cov-2.

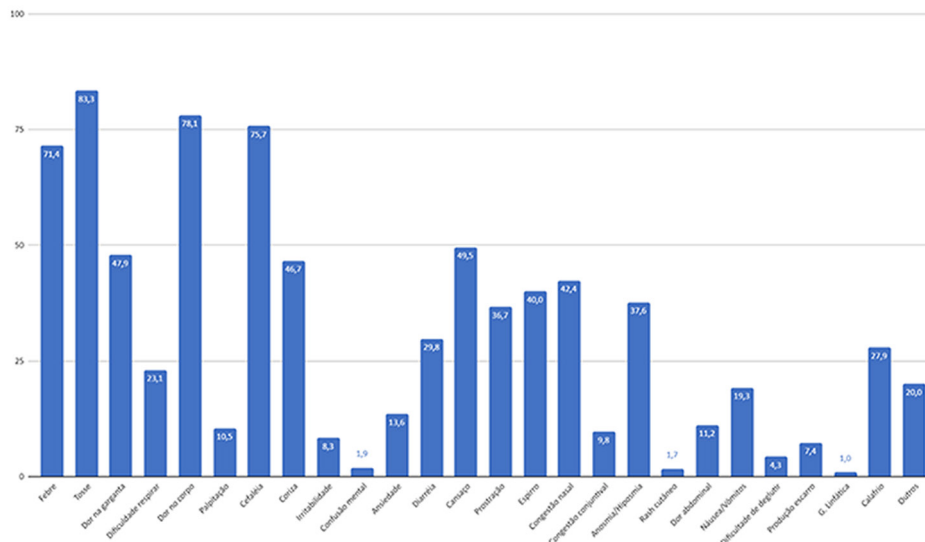
Os sinais e sintomas mais prevalentes nos 197 voluntários confirmados para Covid-19 pelo RTPCR e Pesquisa de antígeno/Teste Rápido nos últimos 30 dias foram: tosse (71%), dor de garganta (62%), congestão nasal (58%) e Coriza (57%) (Gráfico 1) com 5,7 dias de média de duração dos sintomas duração.

Gráfico 1. Sintomas apresentados Covid nos últimos 30 dias - 197 voluntários - confirmados por RT-PCR / Sorologia / Teste Rápido



Na pesquisa realizada em 197 pacientes sintomáticos testados em diferentes laboratórios entre 15 de dezembro de 2021 e 15 de janeiro de 2022, no período de predomínio da variante Omicron no Rio de Janeiro, com diagnóstico de Covid confirmado por RT-PCR, teste rápido ou sorologia, os principais sinais e sintomas foram: tosse (71%), dor de garganta (62%), congestão nasal (58%) e Coriza (57%).

Na pesquisa realizada em 410 pacientes sintomáticos testados na Policlínica Piquet Carneiro da UERJ entre março e abril de 2020, no início da pandemia no Rio de Janeiro, com diagnóstico de Covid confirmado por RT-PCR (Porto, Costa et al. 2021), os principais sinais e sintomas foram: Tosse (83,3%), dor no corpo (78,1), cefaleia (75,7%) e febre (71,4%) (Gráfico 2).

Gráfico 2. Sinais e sintomas 2020 - % 1248 voluntários**Tabela 1.** Incidência de Sars Cov antes e após a terceira dose da vacina

Covid	3ª Dose		Total	
	Não Tomou	Tomou		
Não	n	438	973	1411
	%	83,4%	90,8%	88,4%
Sim	n	87	98	185
	%	16,6%	9,2%	11,6%
Total	n	525	1071	1596

acomete principalmente as vias aéreas superiores, sem deterioração da função respiratória causada pela pneumonia viral extensa vista em outras variantes.

Os sintomas mais prevalentes em 2020 foram tosse (83%) dor no corpo (78%) cefaleia (75%) febre (71%) e cansaço (49%). Com a nova onda relacionada provavelmente a Omicron, analisamos os sintomas apresentados pelos 237 voluntários sintomáticos e tivemos como mais prevalentes: tosse (68%) dor de garganta (62%) coriza (57%) congestão nasal (57%) e dor no corpo (54%). Esses dados sugerem que a Omicron causa uma menor resposta inflamatória sistêmica, se multiplica inicialmente nas vias aéreas superiores como as outras variantes, mas não migra a partir do quinto dia dos sintomas para o trato respiratório inferior causando a pneumonia e a síndrome respiratória aguda grave. Alguns pesquisadores argumentam que o Omicron pode poupar os pulmões, e os primeiros dados parecem apontar na direção de um quadro clínico menos grave (8) ou como já demonstrado experimentalmente em camundongos e hamsteres⁹, possivelmente explicado por mudanças na forma como os vírus infectam e quais tipos de células infectam. Isso se deve ao fato de da Omicron ser menos grave do que as outras variantes de preocupação ou ao fato de grande parte da população estar vacinada¹⁰.

Em dados preliminares da pesquisa da vacina

Análise de 1596 voluntários que tiveram ou não Sars Cov 2 antes e após a terceira dose da vacina. Naqueles que receberam a terceira dose a incidência foi menor (9,2%) que aqueles que ainda não receberam (16,6%) Esse achado foi estatisticamente significativo ($p < 0,0001$).

Discussão

Analisando os dados, notamos diferenças entre os sintomas encontrados em 2020 com os sintomas da nova variante Omicron, sugerindo um quadro que

HUPE/UERJ observamos que voluntários que fizeram a terceira dose da vacina tiveram 9,2% de infecção por SARS-Cov-2 contra 16,6% casos positivos daqueles que não fizeram a terceira dose, configurando proteção estatisticamente significativa ($p < 0,001$) da dose de reforço contra essa nova variante. Não menos importante, a imunidade celular, medida através das respostas de células T CD4(+) e CD8(+) específicas para o pico de SARS-CoV-2, especialmente após a vacinação com BN-T162b2, permanecem praticamente intactas contra a omicron^{11,12}.

Conclusão

As primeiras impressões da Omicron baseadas nas quatro perguntas que fizemos é de que se trata de uma nova variante de preocupação que causa um quadro clínico de menor gravidade por não causar pneumonia viral frequente; é mais transmissível podendo chegar a 3 vezes a mais que a delta; a dose de reforço da vacina causa proteção e os sintomas predominantes são das vias aéreas superiores.

Os próximos passos serão analisar a resposta de anticorpos gerados nos voluntários sintomáticos e com confirmação diagnóstica nos últimos trinta dias, com sequenciamento genético e correlação clínica.

Referências

1. Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez MSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol.* 2022;94(5):1825-32.
2. Callaway E. Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert. *Nature.* 2021;600(7887):21.
3. Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei GW. Omicron Variant (B.1.1.529): Infectivity, Vaccine Breakthrough, and Antibody Resistance. *J Chem Inf Model.* 2022;62(2):412-22.
4. He X, Hong W, Pan X, Lu G, Wei X. SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm (2020).* 2021;2(4):838-45.
5. Cao Y, Wang J, Jian F, Xiao T, Song W, Yisimayi A, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature.* 2022;602(7898):657-63.
6. Shanmugaraj B, Malla A, Khorattanakulchai N, Phoolcharoen W. SARS-CoV-2 omicron variant: Could it be another threat? *J Med Virol.* 2022;94(4):1284-8.
7. Sohan M, Hossain MJ, Islam MR. The SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant and effectiveness of existing vaccines: What we know so far. *J Med Virol.* 2022;94(5):1796-8.
8. Meo SA, Meo AS, Al-Jassir FF, Klonoff DC. Omicron SARS-CoV-2 new variant: global prevalence and biological and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(24):8012-8.
9. Diamond M, Halfmann P, Maemura T, Iwatsuki-Horimoto K, Iida S, Kiso M, et al. The SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus causes attenuated infection and disease in mice and hamsters. *Res Sq.* 2021.
10. Russell RS. Omicron: A Speculation on Its Potential Superpowers. *Viral Immunol.* 2021;34(10):664-5.
11. Gao X, Zhang S, Gou J, Wen Y, Fan L, Zhou J, et al. Spike-mediated ACE2 down-regulation was involved in the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection. *J Infect.* 2022.
12. Porto LC, Costa CH, Nunes AS, Bouzas I, Ferreira TF, Porto VM, et al. Clinical and laboratory characteristics in outpatient diagnosis of COVID-19 in healthcare professionals in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Pathol.* 2022;75(3):185-92.