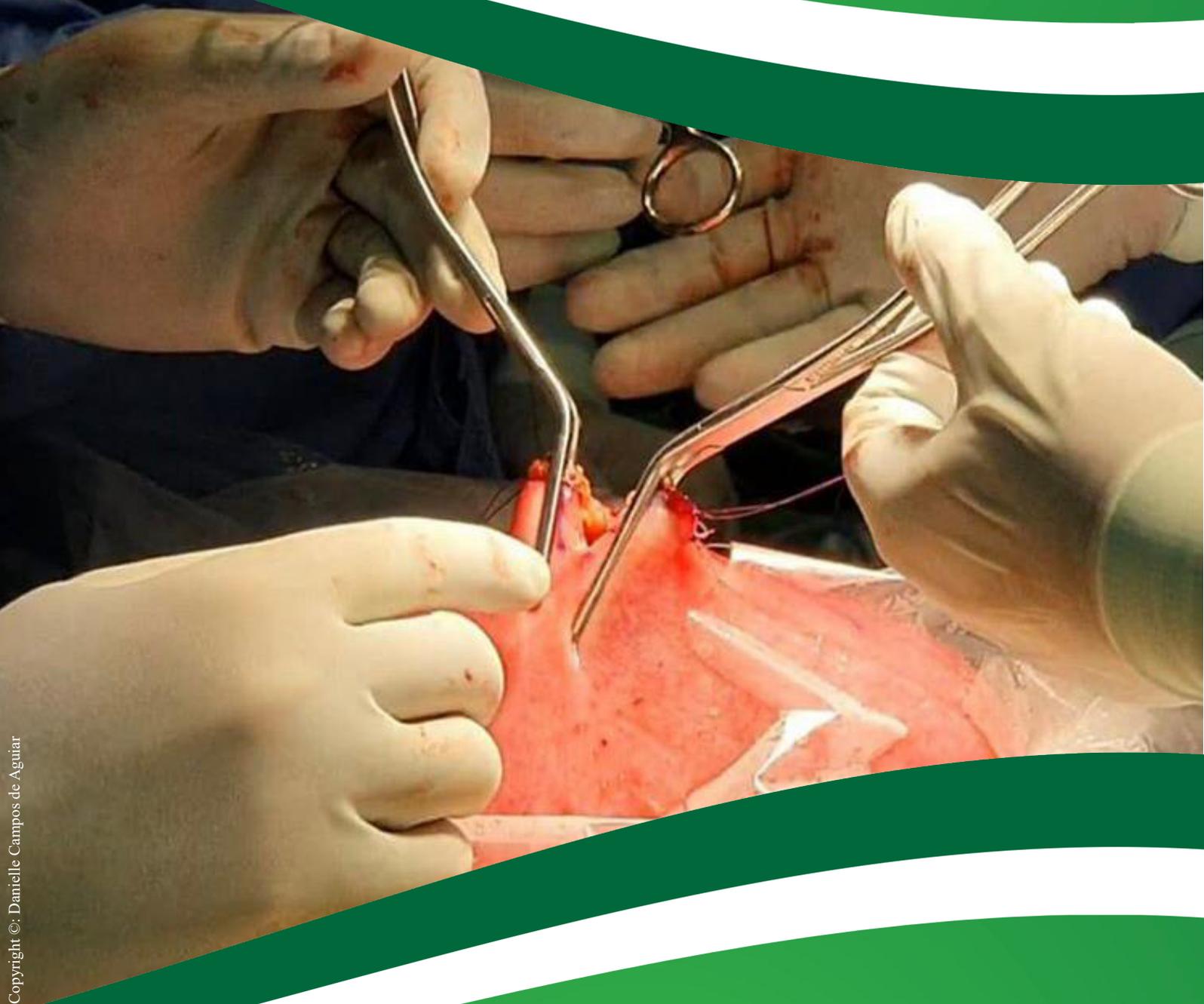


# R M

REVISTA DE MEDICINA DA UFC



Copyright ©: Danielle Campos de Aguiar

ISSN 2447-6595 (eletrônico)

Universidade Federal do Ceará

volume 59 - número 2 - abril/junho 2019

ISSN 2447-6595 (eletrônico)

volume 59 - número 2 - abril/junho 2019

**RM**

**REVISTA DE MEDICINA DA UFC**

Rev Med UFC	Fortaleza	v.59	n.2	p.6-76	abr.-jun.2019
-------------	-----------	------	-----	--------	---------------

## Copyright

© 2019 UFC

ISSN: 2447-6595 (eletrônico)

---

### Revista de Medicina da UFC ISSN: 2447-6595 (eletrônico), Brasil.

A Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) é responsável pela edição trimestral da Revista de Medicina da UFC, cujo objetivo é contribuir para a divulgação e o desenvolvimento da pesquisa científica da área médica e ciências afins. É uma revista multidisciplinar e de acesso aberto, com periodicidade trimestral, disponível também na internet (<http://periodicos.ufc.br/revistademedicinadaufc/index>).

Seu título abreviado é Rev Med UFC.

---

### CORRESPONDÊNCIA

Revista de Medicina da UFC

Gerência de Ensino e Pesquisa dos HUs (UFC)

Rua Coronel Nunes de Melo, S/N - Rodolfo Teófilo

Bloco dos ambulatórios (ilhas) - Andar superior

Fortaleza - Ceará - CEP: 60430-270

E-mail: [revistademedicina@ufc.br](mailto:revistademedicina@ufc.br)

### COPYRIGHT E FOTOCÓPIA

Qualquer parte desta publicação pode ser reproduzida, desde que citada a fonte.

#### INDEXAÇÃO



Catálogo na fonte pela Bibliotecária Francisca Roseli de Alcântara Madeiro CRB3/944

Revista de Medicina da UFC / Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. – vol. 59, n. 2 (abr./jun. 2019) - Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, 2019- .  
v.

Trimestral.

Início: 1961.

Suspensa, 2002-2013.

A partir do volume 55, número 1, de janeiro a junho de 2015, editada pela Gerência de Ensino e Pesquisa dos Hospitais Universitários (HUs), e disponível em formato eletrônico: <http://periodicos.ufc.br/revistademedicinadaufc/>.

Continuação de: Revista da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Descrição baseada em: vol. 59, n. 2 (abr./jun. 2019).

ISSN 2447-6595 (eletrônico)

1. Medicina - Periódicos. I. Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. II. Título: Revista de Medicina da UFC.

**Editores Chefes**

Francisco Herlânio Costa Carvalho, UFC, Brasil

Renan Magalhães Montenegro Junior, UFC, Brasil

**Editores Associados**

Marcelo Alcântara Holanda, UFC, Brasil

Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza, UFC, Brasil

**Corpo Editorial**

Akhtar Hussain, University of Bergen, Noruega  
 Alberto Novaes Ramos Junior, UFC, Brasil  
 Almir de Castro Neves Filho, UFC, Brasil  
 Ana Paula Dias Rangel Montenegro, UFC, Brasil  
 André Ferrer Carvalho, UFC, Brasil  
 Annya Costa Araujo de Macedo Goes, UFC, Brasil  
 Anya Pimentel Gomes Fernandes V. Meyer, FIOCRUZ, Brasil  
 Ariel Gustavo Scafuri, UFC, Brasil  
 Armenio Aguiar dos Santos, UFC, Brasil  
 Bernard Carl Kendall, University of Rochester, EUA  
 Carla Roberta Tim, Unifesp, Brasil  
 Carlos Roberto M. Rodrigues Sobrinho, UFC, Brasil  
 Catarina Brasil D'Alva Rocha, UFC, Brasil  
 Cibele Barreto Mano de Carvalho, UFC, Brasil  
 Cláudia Regina Fernandes, UFC, Brasil  
 Cristina de Souza Chaves, UFC, Brasil  
 Dary Alves de Oliveira, UFC, Brasil  
 Edward Araujo Junior, Unifesp, Brasil  
 Elizabeth de Francesco Daher, UFC, Brasil  
 Erick Leite Maia de Messias, University of Arkansas, EUA  
 Eugênio de Moura Campos, UFC, Brasil  
 Eugênio Pacelli de Barreto Teles, UFC, Brasil  
 Francisco das Chagas Medeiros, UFC, Brasil  
 Francisco Edson de Lucena Feitosa, UFC, Brasil  
 Gerly Anne de Castro Brito, UFC, Brasil  
 Heládio Feitosa De Castro Filho, UFC, Brasil  
 Helena Serra Azul Monteiro, UFC, Brasil  
 Helvécio Neves Feitosa, UFC, Brasil  
 Ivana Cristina de Holanda Cunha Barreto, FIOCRUZ, Brasil  
 Jailton Vieira Silva, UFC, Brasil  
 João Batista Evangelista Júnior, UFC, Brasil

João Joaquim Freitas do Amaral, UFC, Brasil  
 Jorg Heukelbach, UFC, Brasil  
 José Arnaldo Motta de Arruda, UFC, Brasil  
 José Ibiapina Siqueira Neto, UFC, Brasil  
 José Ricardo Sousa Ayres de Moura, UFC, Brasil  
 Josenília Maria Alves Gomes, UFC, Brasil  
 Ligia Regina Sansigolo Kerr, UFC, Brasil  
 Lúcia Libanêz Bessa Campelo Braga, UFC, Brasil  
 Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti, UFC, Brasil  
 Lusmar Veras Rodrigues, UFC, Brasil  
 Manoel Ricardo Alves Martins, UFC, Brasil  
 Marcelo Leite Vieira Costa, UFC, Brasil  
 Márcia Maria Tavares Machado, UFC, Brasil  
 Maria Jania Teixeira, UFC, Brasil  
 Marília de Brito Gomes, UERJ, Brasil  
 Miguel Ângelo Nobre e Souza, UFC, Brasil  
 Mônica Cardoso Façanha, UFC, Brasil  
 Pedro Felipe Carvalhedo Bruin, UFC, Brasil  
 Raimunda Hermelinda Maia Macena, UFC, Brasil  
 Raquel Autran Coelho, UFC, Brasil  
 Raul Gomes Nogueira, Emory University, EUA  
 Reinaldo Barreto Oriá, UFC, Brasil  
 Ricardo José Soares Pontes, UFC, Brasil  
 Rivianny Arrais Nobre, UFC, Brasil  
 Roberto Wagner Bezerra Araújo, UFC, Brasil  
 Rossana de Aguiar Cordeiro, UFC, Brasil  
 Rosane Oliveira de Sant'Ana, UNIFOR, Brasil  
 Salustiano Gomes de Pinho Pessoa, UFC, Brasil  
 Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão, UFC, Brasil  
 Virgínia Oliveira Fernandes, UFC, Brasil  
 Zenilda Vieira Bruno, UFC, Brasil

**Secretaria Editorial**

Francisca Roseli de Alcântara Madeiro, EBSEH, Brasil  
 Francisco Iago Xavier America, EBSEH, Brasil

**Normalização**

Francisca Roseli de Alcântara Madeiro, EBSEH, Brasil

**Layout e Diagramação**

Francisco Iago Xavier America, EBSEH, Brasil

## Editorial

- Serviço de Cirurgia Fetal da Universidade Federal do Ceará – breve histórico . . . . . 06  
*Antonio Aldo de Melo Filho, Francisco Edson de Lucena Feitosa, Francisco Herlânio Costa Carvalho, Carlos Eduardo Barros Jucá, Liliana Soares Nogueira Paes, Intã Bruna Cerqueira Silva Tomaz, Fernanda Oliveira de Castro, Luciana Maria de Oliveira Nascimento, Maria da Piedade Albuquerque, Carlos Augusto Alencar Junior.*

## Artigos Originais

- Relação entre a atividade inflamatória e o estado nutricional de pacientes com câncer de pulmão . . . . . 09  
 Relation between inflammatory activity and nutritional status of patients with lung cancer  
*Benedita Jales Souza, Armênia Uchôa de Mesquita, Amanda Rocha Meireles, Juliana Girão de Brito, Thalita Evangelista Bandeira, José Aurillo Rocha.*

- Análise do perfil das cirurgias cardiovasculares do Hospital Universitário Walter Cantídio . . . . . 15  
 Analysis of the profile of cardiovascular surgeries at University Hospital Walter Cantídio  
*Matheus Duarte Pimentel, Caroline Cleophas Lobo Leite, Carolina Oliveira Sousa, Isadora Lopes Bessa, Gladson Fernandes Vieira, Heraldo Guedis Lobo Filho, José Glauco Lobo Filho.*

- Alterações histológicas e transporte de eletrólitos após administração de contraste de alta osmolaridade . . . . . 21  
 Histological changes and transportation of electrolytes after administration of contrast of high osmolarity  
*Paula Leticia Braga e Silva, Pedro Henrique Sá Costa, Antônio Rafael Coelho Jorge, João Alison de Moraes Silveira, Francisco Assis Nogueira Junior, Janaina Serra Azul Monteiro Evangelista, Helena Serra Azul Monteiro.*

- Hiperparatireoidismo pós-transplante em uma unidade de transplante renal do nordeste do Brasil: prevalência e aspectos clínicos . . . . . 27  
 Post-transplantation hyperparathyroidism at a kidney transplant unit from Northeast of Brazil: prevalence and clinical aspects  
*David Oliveira Barbosa, Silvana Andrade Albuquerque, Paulo César de Almeida, Ana Clecia de Oliveira Martins, Paula Frassinetti Castelo Branco Camurã Fernandes, Claudia Maria Costa de Oliveira.*

## Artigos de Revisão

- Food allergy: is desensitization an effective treatment strategy in patients with peanut allergy? . . . . . 33  
 Alergia alimentar: é a dessensibilização uma estratégia de tratamento efetiva em pacientes com alergia ao amendoim?  
*André Leonardo Nogueira Farias, Humberto Farias Castelo Branco Junior, Halisson Caio Freitas Castelo Branco.*

- Vitamin B12 deficiency: metabolic effects, clinical evaluation, and treatment . . . . . 40  
 Deficiência de vitamina B12: efeitos metabólicos, avaliação clínica e tratamento  
*Synara Cavalcante Lopes, Daniel Duarte Gadelha, Manuela Dias de Carvalho, Virgínia Oliveira Fernandes, Renan Magalhães Montenegro Junior.*

## Relatos de Caso

- Avaliação da sexualidade em paciente adulta com hiperplasia adrenal congênita forma clássica não-perdedora de sal: relato de caso . . . . . 50  
 Sexuality assessment in an adult with non-salt-wasting classic form of congenital adrenal hyperplasia: case report  
*Ana Alice Silva Amaral, Elisa Santos Lopes, Zenilda Vieira Bruno, Débora Fernandes Britto.*

- Sintomas neurológicos transitórios associados à raqui-anestesia - relato de caso . . . . . 54  
 Transient neurological symptoms associated to spinal anesthesia - case report  
*Maria Cecília Magalhães, Josenília Maria Alves Gomes, Ana Virgínia Tomaz Portella, Liane Carvalho de Brito Souza, Marcos Castelo Magalhães.*

- Bloqueio de nervo safeno e nervo ciático para síndrome dolorosa complexa regional tipo II em membro inferior . . . . . 58  
 Saphenous and ciatic nerves blockade in order to treat type II Complex Regional Pain Syndrome in lower limb  
*Camila de Melo Matos Lins Becco, Josenília Maria Alves Gomes.*

- Transvaginal repair of ureteral transection post gynecological surgery: a case report . . . . . 62  
 Reparo transvaginal de transecção ureteral após cirurgia ginecológica: relato de caso  
*Andreisa Paiva Monteiro Bilhar, Thais Fontes de Magalhães, Leonardo Robson Pinheiro Sobreira Bezerra, Sara Arcanjo Lino Karbage, José Ananias Vasconcelos Neto, Kathiane Lustosa Augusto.*

- $\beta$ -Talassemia *major*: um relato de caso . . . . . 66  
 $\beta$ -Thalassemia *major*: a case report  
*Ítalo Aguiar Freire, Alaide Maria Rodrigues Deolindo, Mitza Serena Furtado Sanches, Francisco Plácido Nogueira Arcanjo.*

## Diretrizes para autores

Diretrizes para autores - orientações gerais .....	71
--	----

## Serviço de Cirurgia Fetal da Universidade Federal do Ceará – breve histórico

A Medicina Fetal é uma especialidade que representa um conjunto de ações de finalidades preventivas, diagnósticas e terapêuticas, no sentido de proteger, avaliar e assistir a saúde do feto. São exigidos conhecimentos fundamentais de embriologia, obstetrícia, genética médica, neonatologia, morfologia, dismorfologia, fisiologia e fisiopatologia fetais. Os procedimentos terapêuticos vão desde punções de derrames em cavidades fetais até cirurgias corretivas ainda no ambiente intrauterino; portanto, pressupõe necessidade de equipe multiprofissional altamente especializada para êxito materno e fetal seguindo indicações precisas após conhecimento da evolução natural das patologias com respeito aos preceitos da ética médica.

No ano de 1991 os Profs. Drs. Carlos Augusto Alencar Junior e Francisco Manuelito de Almeida iniciam o Serviço de Medicina Materno-Fetal na Maternidade Escola Assis Chateaubriand-UFC com dois setores: (1) O ambulatório especializado em Gestação de Risco, conduzido principalmente por Ana Paula Andrade Augusto e (2) Serviço de Medicina Fetal com suporte de imagem para acompanhamento das gestações, operacionalizado inicialmente pelo próprio Carlos Augusto e Maria do Carmo da Mota Seabra. Esse serviço já inicia com parceria simbiótica do Serviço de Neonatologia e de outros profissionais, entre eles psicólogos e assistentes sociais.

Desde então o serviço se responsabiliza por procedimentos diagnósticos e terapêuticos de várias patologias maternas e fetais. Na primeira fase de implantação os diagnósticos se restringiam à ultrassonografia. Posteriormente foram introduzidos os procedimentos diagnósticos de cordocentese, amniocentese e biópsia de vilosidades coriônicas e especialmente as transfusões intrauterinas para gestações acometidas com isoimunização pelo fator Rh – procedimento salvador de muitas vidas nessa patologia ainda prevalente, apesar da existência de profilaxia primária.

Muitos outros profissionais vieram a ser incorporados ao serviço: Especialistas em Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia (José de Arimatea Barreto, Julio Augusto G. Alves, Raimundo Homero de Carvalho Neto, Pollyana Maria F. S. Barbosa) e Medicina Fetal (Helvécio Neves Feitosa, Virlenia Paula B. Oliveira, Eliana M. Tomaz C. Sales, Lilian M. Fachine Belchior e Henry Wong Vela). Profissionais de outras áreas foram incorporados ao Serviço: Geneticistas, Cirurgiões Pediátricos, Neurocirurgiões, Radiologistas, Biólogos e Biomédicos.

O Conselho Federal de Medicina (CFM) reconhece a Medicina Fetal como área de atuação e a FEBRASGO (Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia) em conjunto com a AMB passou a expedir título de especialista no ano de 2004, quando foram titulados os primeiros especialistas do Ceará: Carlos Augusto, Edson Lucena, Herlânio Costa e Helvécio Neves Feitosa. Em 2015, o Complexo Hospitalar da UFC iniciou a Residência Médica em Medicina Fetal, sob coordenação do Prof. Dr. Herlânio Costa.

Nos últimos 15 anos a especialidade alcançou evolução muito grande com procedimentos cada vez mais complexos. Havia a necessidade de alçarmos outros voos. A equipe buscou conhecimento em outras instituições nacionais, especialmente na UNIFESP (serviço chefiado pelo Prof. Antonio Fernandes Moron, responsável pela primeira cirurgia a céu aberto para mielomeningocele no Brasil) e internacionais: Universidade de Barcelona (serviço do Prof. Eduard Gratacós), Kings College of London (serviço do Prof. Kypros Nicolaidis), Cincinnati Children's Hospital (Prof. Jose L. Peiró), entre outros.

Em paralelo ao desejo de evoluir nas intervenções fetais, foram realizados entre 2009 e 2014 na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (Famed-UFC), projetos de pesquisa experimentais visando melhor compreensão da fisiopatologia de malformações congênitas fetais. Os projetos foram desenvolvidos sob a coordenação do Prof. Antônio Aldo Melo Filho (Departamento de Cirurgia) com a orientação do Prof. Lourenço Sbragia (FMRP-USP) que já era um dos principais pesquisadores internacionais na área. Para sua execução, foram desenvolvidas parcerias com vários docentes pesquisadores dos Departamentos de Fisiologia e Farmacologia e Departamento de Morfologia da UFC. Entre estes, registramos a atuação decisiva dos Profs. Drs. Armênio Aguiar dos Santos, Ronaldo de Albuquerque Ribeiro (in memoriam), Pedro Jorge Caldas Magalhães, Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza e Gerly Anne de Castro Brito.

Neste período, se destacaram estudos experimentais envolvendo, notadamente, duas doenças congênitas fetais importantes passíveis de diagnóstico fetal e tratamento cirúrgico pós-natal: gastrosquise e atresia de esôfago. Foram eles: estudo das repercussões inflamatórias no trato digestório de fetos com gastrosquise e estudo de patogênese e repercussões na motilidade do trato digestório em fetos com atresia de esôfago, executados com financiamento do CNPq. Além de diversos trabalhos apresentados em congressos locais, nacionais e internacional, esses produziram uma publicação no periódico científico oficial da Academia Americana de Cirurgia Pediátrica e no principal periódico científico brasileiro, com penetração internacional, sobre pesquisa experimental. Um deles recebeu ainda o Prêmio “Prof. Lacerda Machado” de melhor trabalho experimental na XIX

Jornada Anual de Cirurgia, em 2011, promovida anualmente pelo Departamento de Cirurgia da UFC. Além do envolvimento de alunos de iniciação científica, uma dissertação de Mestrado e uma tese de doutorado foram concluídas na Famed-UFC com tais pesquisas.

Ainda entre 2009 e 2012, foi desenvolvido um estudo clínico “Estratégias para redução de morbi-mortalidade materna e perinatal, em gestações com malformações congênitas”, sob a coordenação geral também do Prof. Aldo Melo e financiamento da FUNCAP. Este projeto foi uma das primeiras tentativas de realizar procedimentos fetais a céu aberto na UFC. Apesar de não ter obtido êxito em realizar o procedimento em si, desencadeou intensa discussão entre as áreas de Obstetrícia, Cirurgia Pediátrica, Neonatologia e Anestesiologia e produziu dados sobre a epidemiologia das mães gestantes com filhos com malformações congênitas atendidas na MEAC. Um dos seus sub-projetos foi executado em parceria com a Profa. Dra. Márcia Maria Tavares Machado (atual Pró-Reitora de Extensão da UFC). Neste foi realizado um estudo qualitativo que evidenciou a repercussão negativa do diagnóstico fetal de malformação (mesmo quando leve) para o vínculo materno-fetal e vida social da mulher e a necessidade de atuação multidisciplinar para minimizar este impacto e acolher a família.

Nessa mesma época, o Neurocirurgião Pediátrico Eduardo Jucá também atuava em estudos experimentais de cirurgia fetal para mielomeningocele sob a orientação do Prof. Lourenço Sbraggia na USP em Ribeirão Preto e posteriormente em Paris em projeto associado ao serviço de Neurocirurgia Pediátrica do Hospital Necker. A formação específica em Neurocirurgia Pediátrica e o interesse continuado em cirurgia fetal o levaram ainda a visitar o serviço dos Profs. Antônio Moron e Sérgio Cavalheiro já em 2016.

O resultado de todos estes projetos foi, no entanto, mais além. Eles colaboraram para disseminar a importância de estudar o feto e suas doenças entre alunos e docentes da Famed-UFC, em uma extensa rede multidisciplinar que é o “DNA” da Medicina Fetal. Eles ainda colaboraram para fortalecer o ensino de graduação, estreitando as áreas básica e clínica entre os Departamentos de Morfologia, Saúde Materno Infantil (hoje Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente) e Cirurgia. Destacam-se aqui as atuações da Profas. Dras. Renata Ferreira de Carvalho Leitão e Virgínia Cláudia Carneiro Girão. Um dos outros resultados recentes da colaboração a este desenvolvimento foi o exitoso I Simpósio de Embriologia 4D que ocorreu nos dias 17 e 18 de maio de 2019. O evento foi uma iniciativa do Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais (Departamento de Morfologia – Famed – UFC) e da Seara da Ciência (UFC), tendo sido coordenado pela Profa. Virgínia Girão. Revelou a formidável e importante integração entre as áreas básicas e clínicas. Entre outros, palestraram neste evento, os Profs. Drs. Herlânio Costa, Aldo Melo e Eduardo Jucá que viriam a atuar na primeira cirurgia fetal na MEAC-UFC dias depois, juntamente com Edson Lucena.

A primeira cirurgia fetal para correção intraútero de Mielomeningocele no Ceará foi possível graças à colaboração de vários profissionais além dos já citados: anestesia, equipes de enfermagem, farmácia hospitalar e engenharia clínica. Nesse primeiro procedimento contou-se com o suporte da equipe da UNIFESP (Profs. Drs. Antonio Moron, Mauricio Mendes Barbosa, Sérgio Cavalheiro e Ítalo Suriano).

A Mielomeningocele (MMC) é a primeira anomalia não-letal considerada para intervenção cirúrgica fetal. Estudos recentes randomizados sugerem que a cirurgia fetal da MMC pode reduzir a necessidade de derivações ventrículo-peritoneal e melhora das condições motoras dos membros inferiores em comparação com controles operados após o nascimento. O MOMS (*Management of Myelomeningocele Study*) foi publicado em março de 2011. A partir dos resultados promissores do MOMS, este procedimento deixou de ser experimental estando disponível em diversos centros americanos e contando com a recomendação do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG). Com a expectativa de um número crescente de centros terciários disponibilizarem este tipo de intervenção cirúrgica, ficou claro a necessidade de critérios mínimos para constituição destes centros para garantir os melhores resultados associado a segurança materna e fetal.

Os centros devem contar com equipe multidisciplinar, onde cada profissional tem sua função, interagindo em todos os momentos do tratamento. Os riscos maternos não devem ser negligenciados estando relacionados basicamente ao procedimento e ao uso de anestésicos, tocolíticos e outros medicamentos. A equipe cirúrgica deve ter preparo adequado, utilizando técnicas eficientes e seguras para abertura e fechamento do útero, incluindo cirurgias com habilidade para correção de anomalias em fetos com menos de 26 semanas de gestação mantendo estáveis as condições hemodinâmicas maternas e fetais durante todo o procedimento. É fundamental dispor de infraestrutura hospitalar de nível terciário de alta complexidade e com recursos para tratamento intensivo materno e do recém-nascido.

## REFERÊNCIAS

- 1 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 550: maternal-fetal surgery for myelomeningocele. *Obstet Gynecol.* 2013;121(1):218-9.
- 2 Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW 3rd, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364(11):993-1004.

3 Moron AF, Barbosa MM, Milani HJ, Hisaba W, Carvalho NS, Cavalheiro S. Short-term surgical and clinical outcomes with a novel method for open fetal surgery of myelomeningocele. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(1):S374.

4 Cavalheiro S, da Costa MD, Moron AF, Leonard J. Comparison of prenatal and postnatal management of patients with myelomeningocele. *Neurosurg Clin N Am.* 2017;28(3):439-48.

Antonio Aldo de Melo Filho<sup>1</sup>. Francisco Edson de Lucena Feitosa<sup>1</sup>. Francisco Herlânio Costa Carvalho<sup>1</sup>. Carlos Eduardo Barros Jucá<sup>1</sup>. Liliana Soares Nogueira Paes<sup>1</sup>. Intã Bruna Cerqueira Silva Tomaz<sup>1</sup>. Fernanda Oliveira de Castro<sup>1</sup>. Luciana Maria de Oliveira Nascimento<sup>1</sup>. Maria da Piedade Albuquerque<sup>1</sup>. Carlos Augusto Alencar Junior<sup>1</sup>.

1 Maternidade Escola Assis Chateaubriand (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

**Como citar:**

Melo AA Filho, Feitosa FE, Carvalho FH, Jucá CE, Paes LS, Tomaz IB, et al. Serviço de Cirurgia Fetal da Universidade Federal do Ceará – breve histórico. *Rev Med UFC.* 2019 abr-jun;59(2):6-8.

# Relação entre a atividade inflamatória e o estado nutricional de pacientes com câncer de pulmão

## Relation between inflammatory activity and nutritional status of patients with lung cancer

Benedita Jales Souza<sup>1</sup>. Armênia Uchôa de Mesquita<sup>2</sup>. Amanda Rocha Meireles<sup>3</sup>. Juliana Girão de Brito<sup>3</sup>. Thalita Evangelista Bandeira<sup>4</sup>. José Aurillo Rocha<sup>5</sup>.

1 Universidade Estadual do Ceará (UECE), Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Universidade Estadual do Ceará (UECE), Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL), Fortaleza, Ceará, Brasil. 4 Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, Ceará, Brasil. 5 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil

### RESUMO

**Objetivo:** verificar a correlação entre a atividade inflamatória e o estado nutricional de pacientes com câncer de pulmão. **Método:** estudo transversal e quantitativo, realizado de março a outubro de 2015 com pacientes com câncer de pulmão. Os pacientes foram avaliados pelo índice de massa corporal, circunferência do braço, dobra cutânea tricipital, circunferência muscular do braço, contagem total de linfócitos e pela relação proteína C-reativa/albumina. Foi utilizado o coeficiente de *Spearman*, considerando o nível de significância de 5%. **Resultados:** participaram 58 indivíduos com idade média de  $65,02 \pm 9,88$  anos. A desnutrição foi maior pela dobra cutânea tricipital (55,1%) e menor pelo índice de massa corporal (37,9%). Correspondentemente, a depleção imunológica atingiu 77,6% dos participantes e verificou-se correlação negativa entre a proteína C-reativa/albumina e os demais métodos de avaliação nutricional. **Conclusão:** constatou-se correlação negativa fraca entre o estado nutricional e a atividade inflamatória. O diagnóstico nutricional variou entre os parâmetros de avaliação utilizados, sendo mais evidente a perda de gordura corporal.

**Palavras-chave:** Neoplasias pulmonares. Antropometria. Estado nutricional. Proteína C-reativa. Albuminas.

### ABSTRACT

**Objective:** To verify the correlation between the inflammatory activity and nutritional status of patients with lung cancer. **Method:** Cross-sectional and quantitative study, carried out from March to October 2015 with patients with lung cancer. Patients were evaluated by body mass index, arm circumference, triceps skinfold, arm muscle circumference, total lymphocyte count and by the C-reactive protein/albumin ratio. The data were analyzed by using Spearman's correlation coefficient with significance level of 5%. **Results:** A total of 58 individuals with a mean age of  $65.02 \pm 9.88$  years participated. Malnutrition was higher by triceps skinfold evaluation (55.1%) and lower by body mass index (37.9%). Correspondingly, verified that the immunological depletion was present in 77.6% of the participants and that there was a negative correlation between the C-reactive protein/albumin ratio and the other methods of nutritional evaluation. **Conclusion:** There was a negative correlation between nutritional status and inflammatory activity. The nutritional diagnosis varied among the evaluation parameters used, being more evident the loss of body fat.

**Keywords:** Lung neoplasms. Anthropometry. Nutritional status. C-Reactive protein. Albumins.

**Autor correspondente:** Benedita Jales Souza, Rua Maria Ferreira dos Santos, 71, São Bento, Fortaleza, Ceará. CEP: 60875-565. Telefone: +55 85 98621-4998. E-mail: bjales.nutri@hotmail.com

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 02 Abr 2018; Revisado em: 23 Mai 2018; Aceito em: 06 Jul 2018.

## INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, a incidência de câncer vem aumentando ao longo dos anos e o tabaco é considerado o principal responsável pelo câncer de pulmão. A última estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), para o biênio 2018-2019 no Brasil, é de 31.270 casos novos de câncer de pulmão, onde espera-se atingir 18.740 homens e 12.530 mulheres.<sup>1</sup>

Aproximadamente 60 a 80% dos pacientes com este tipo de câncer apresentam caquexia no momento do diagnóstico, estando esta condição diretamente relacionada ao prognóstico adverso e redução na sobrevida.<sup>2</sup>

Por sua vez, a inflamação sistêmica desempenha papel importante na progressão da caquexia, em decorrência do aumento de hormônios contra-reguladores, citocinas pró-inflamatórias, proteína C-reativa (PCR) e redução nos níveis de albumina sérica durante o processo de carcinogênese.<sup>3</sup>

A PCR elevada é a medida mais empregada na interpretação da resposta inflamatória sistêmica em pacientes com câncer. Como as alterações inflamatórias não podem ser percebidas por meio da antropometria, tem sido importante a utilização de parâmetros que mensuram a resposta inflamatória com o intuito de identificar indivíduos com caquexia ou em risco de desenvolvê-la.<sup>4</sup>

O Índice Prognóstico Inflamatório Nutricional (IPIN) foi criado para medir o risco de complicações e/ou mortalidade relacionado a inflamação e necessita da dosagem de quatro proteínas (PCR, albumina,  $\alpha$ -1 glicoproteína ácida e transtiretina).<sup>5</sup> No entanto, o elevado custo destas duas últimas proteínas tem limitado o seu uso. Diante disso, verifica-se que a fórmula PCR/Albumina utiliza marcadores de baixo custo e podem ser usados como indicadores de estado inflamatório com o mesmo poder de sensibilidade.<sup>6</sup>

Este trabalho se destaca por ser pioneiro em avaliar a atividade inflamatória pela relação PCR/Albumina em pacientes com câncer de pulmão. Com isso, objetiva-se verificar a correlação entre a atividade inflamatória e o estado nutricional de pacientes com câncer de pulmão.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal e de caráter quantitativo desenvolvido com pacientes com câncer de pulmão, adultos e idosos, ambos os sexos, internados em um hospital de referência em pneumologia em Fortaleza-Ceará, entre março a outubro de 2015. Não fizeram parte do estudo indivíduos com metástase pulmonar, doença hepática crônica, pancreatite, alterações neurológicas, gestantes, amputados ou em condições que impedissem a realização da avaliação nutricional.

A participação foi confirmada com a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido e após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do referido hospital,

sob o CAAE nº 38984214.9.0000.5039, conforme a resolução nº 466 de dezembro de 2012 e com base na declaração atualizada de Helsinki.<sup>7</sup>

O diagnóstico clínico e os resultados dos exames bioquímicos foram confirmados em prontuários e para a avaliação antropométrica utilizou-se o peso, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência do braço (CB), dobra cutânea tricúspita (DCT) e circunferência muscular do braço (CMB).

O peso foi medido em balança plataforma digital (Filizola®) e a altura aferida em estadiômetro fixado à balança.<sup>8</sup> Na presença de ascite ou edema, foi calculado o peso seco<sup>9</sup> e para os indivíduos acamados, utilizou-se fórmulas de estimativas de peso e altura.<sup>10,11</sup> Em seguida, o IMC foi calculado pela fórmula  $[IMC (kg/m^2) = \text{Peso}/(\text{Altura})^2]$ , respeitado os parâmetros de normalidade para adulto (18,5 a 24,9kg/m<sup>2</sup>) e idoso (22,0 a 27,0kg/m<sup>2</sup>).<sup>12,13</sup>

A CB (cm) foi realizada no ponto médio entre o acrômio e o olécrano da ulna com o auxílio de fita métrica inelástica. Já a gordura corporal foi mensurada pela DCT (mm) com auxílio de adipômetro científico (Sanny®). Para ambos os parâmetros, foi calculada a adequação em relação ao percentil 50, sendo considerado desnutrição (<90%), eutrofia (90 a 110%) e excesso de peso (>110%).<sup>14,15</sup>

Quanto à avaliação de reserva muscular, foi feita pela CMB pela fórmula  $[CMB = CB - (DCT \times 0,314)]$ , sendo adotados os padrões de referência de desnutrição (<90%) e eutrofia (90 a 110%).<sup>15</sup>

Para a realização dos exames bioquímicos (proteína C-reativa (PCR), albumina, leucócitos e linfócitos) foram coletados 20mL de sangue em veia periférica. A atividade inflamatória foi determinada pela relação PCR/albumina, sendo o estado inflamatório classificado como: normal ou sem risco de complicações (< 0,4), baixo risco (0,4-1,2), médio risco (1,2-2,0) e alto risco (> 2,0).<sup>6</sup>

A contagem total de linfócitos (CTL) (mm<sup>3</sup>) foi utilizada para analisar a competência imunológica  $[CTL = (\% \text{linfócitos} \times \text{leucócitos})/100]$  e os resultados classificados como depleção (<2.000 mm<sup>3</sup>) e ausência de depleção ( $\geq 2.000$  mm<sup>3</sup>).<sup>16</sup>

Para a análise estatística, foi empregado o *software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versão 22.0)*. As variáveis categóricas foram expressas por frequência absoluta e relativa e as numéricas por medidas de tendência central (média e desvio padrão ( $\pm$ )). Para a análise de correlação entre as variáveis utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman, sendo adotado o nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

Fizeram parte do estudo 58 pacientes com idade média de 65,02  $\pm$  9,88 anos, variando entre 31 a 81 anos, onde 56,9%

dos participantes eram do gênero feminino. Prevaleceu o baixo nível de escolaridade, com 56,9% indivíduos possuindo o ensino fundamental incompleto e a renda familiar concentrou-se entre 1 e 2 salários mínimos na maioria dos entrevistados (65,5%). Em relação ao estilo de vida, 67,2% informaram ter sido fumantes e 22,4% relataram ainda fazer uso do tabaco (Tabela 1).

O IMC médio encontrado foi de  $23,2 \pm 5,2 \text{kg/m}^2$  e revelou eutrofia, embora 37,9% dos pacientes encontravam-se com baixo peso/desnutrido, 34,5% eutróficos e somente 27,6% com excesso de peso. A desnutrição foi evidenciada por todos os métodos antropométricos utilizados, sendo mais prevalente pela aferição da DCT (55,2%) e com valores menores revelados pela CB (48,3%), CMB (48,3%) e IMC (37,9%), respectivamente.

Os valores médios de PCR e albumina apresentaram-se dentro dos padrões de referência, porém, foram observadas

taxas elevadas de PCR em 20,7% dos pacientes e reduzidas de albumina em quase metade deles (41,4%). Quanto à relação PCR/Albumina, verificou-se predomínio de atividade inflamatória normal ou sem risco de complicações entre os participantes (34,5%), seguida de alto (29,3%), baixo (29,3%) e médio risco (6,9%).

Ao se correlacionar a atividade inflamatória e o risco de complicações com as variáveis antropométricas, verificou-se correlação negativa e sem diferença significativa ( $p > 0,05$ ), conforme ilustrado no Gráfico 1.

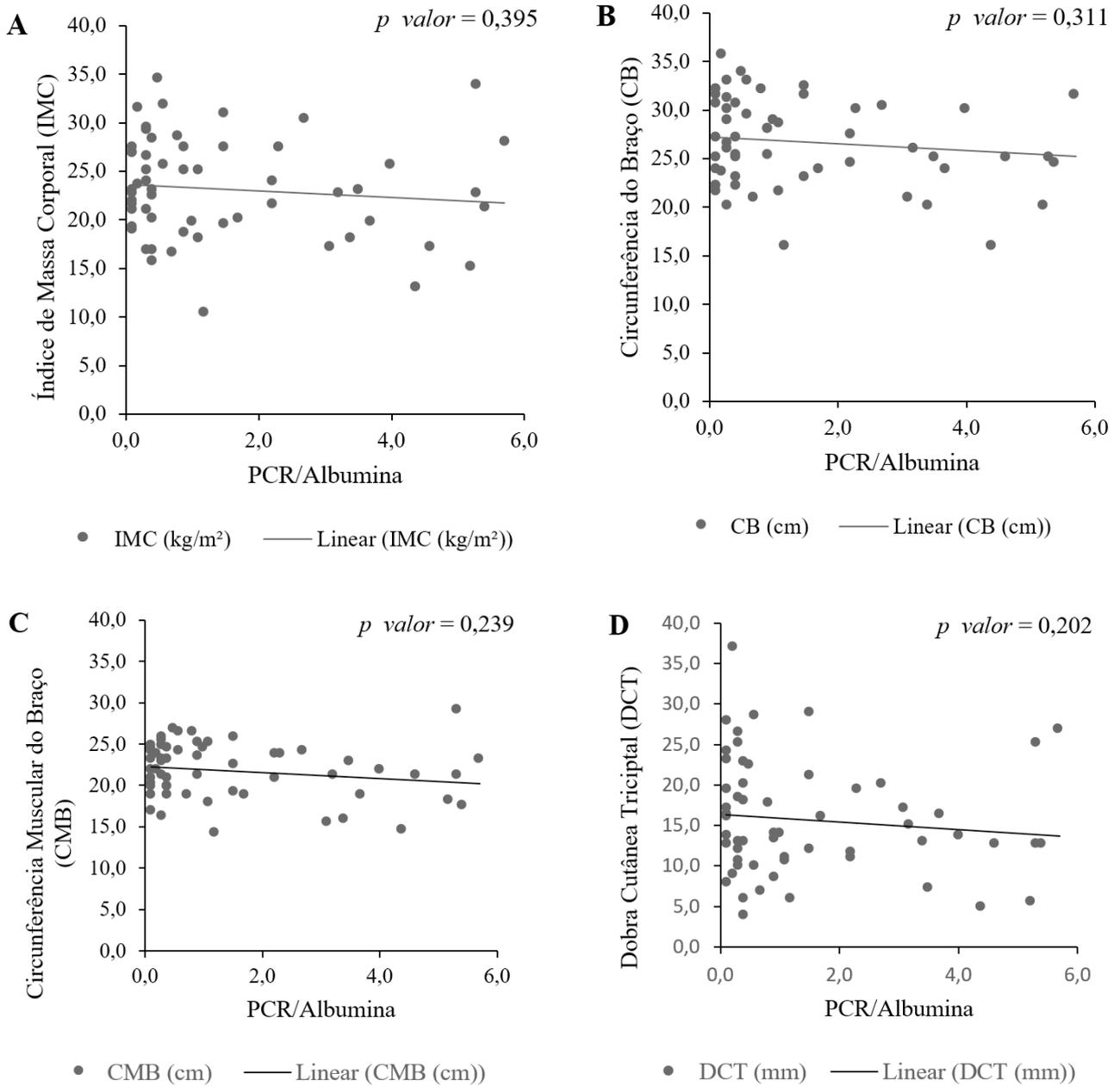
Verificou-se ainda que a depleção imunológica, pela CTL, foi presente em 77,6% dos indivíduos, com predomínio de depleção leve (34,5%). A CTL também mostrou correlação negativa com a PCR/Albumina (Tabela 2) e os resultados obtidos não revelaram diferença estatística significante ( $p = 0,620$ ).

**Tabela 1.** Características sociodemográficas de pacientes com câncer de pulmão internados no Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes. Fortaleza-Ceará, 2016.

Variáveis	N	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	33	56,9
Masculino	25	43,1
<b>Escolaridade</b>		
Analfabeto	13	22,4
Fundamental incompleto	33	56,9
Fundamental completo	3	5,2
Médio incompleto	0	0
Médio completo	7	12,1
Superior incompleto	1	1,7
Superior completo	1	1,7
<b>Renda familiar*</b>		
< 1 salário	6	10,3
1 a 2 salários mínimos	38	65,6
> 2 salários	14	24,1
<b>Tabagismo</b>		
Sim	13	22,5
Não	6	10,3
Ex-tabagista	39	67,2

\*Valor do salário mínimo (R\$ 880,00) no período de realização do estudo.

**Gráfico 1.** Correlação de PCR/Albumina com variáveis antropométricas de pacientes internados com câncer de pulmão. Fortaleza-Ceará, 2015.



**Tabela 2.** Correlação entre PCR/Albumina e diferentes métodos de avaliação nutricional de pacientes com câncer de pulmão. Fortaleza-Ceará, 2015.

Variáveis	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	CB (cm)	CMB (cm)	DCT (mm)	CTL (mm <sup>3</sup> )
	$\rho$	$\rho$	$\rho$	P	P
PCR/Albumina	-0,114	-0,135	-0,157	-0,170	-0,247

Índice de Massa Corporal (IMC); Circunferência do Braço (CB); Circunferência Muscular do Braço (CMB); Dobra Cutânea Tricipital (DCT); Contagem Total de Linfócitos (CTL); Proteína C-reativa (PCR); Coeficiente de correlação de Spearman ( $\rho$ ).

## DISCUSSÃO

O tabaco continua sendo a principal causa de câncer de pulmão em todo o mundo e, como visto neste trabalho, o percentual de fumantes e ex-fumantes foi bastante elevado (89,7%), superior até ao encontrado por Gioulbasanis et al (74%).<sup>17</sup>

Gioulbasanis et al<sup>17</sup> e Kim et al,<sup>18</sup> investigando mais de 100 pacientes, encontraram predomínio de câncer de pulmão em homens, respectivamente, 87,8% e 83,9%. Contrariando tais estudos, no presente trabalho foi mais evidente no sexo feminino (56,9%), tal fato pode ser explicado pelo aumento no número de mulheres fumantes nas últimas décadas.

Com relação à avaliação nutricional, sabe-se que ela é necessária para identificar os pacientes em risco de desenvolver desnutrição, assim como servir de base para o planejamento e o tratamento dietoterápico adequado.<sup>19</sup>

O índice de massa corporal é um dos métodos de avaliação mais utilizado na prática clínica e em estudos epidemiológicos, sendo inclusive preconizado para pacientes oncológicos por ser de fácil aplicação e de baixo custo.<sup>20</sup> Apesar destes pacientes serem mais vulneráveis à perda de peso, tal vulnerabilidade não pôde ser evidenciada pelo IMC neste estudo, uma vez que o IMC médio revelou eutrofia, estando dentro da faixa de normalidade com  $23,2 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ , corroborando com outras pesquisas, respectivamente,  $22,44 \pm 4,06 \text{ kg/m}^2$  e  $24,8 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$ .<sup>21,22</sup> Tal resultado pode refletir a limitação do IMC em não ser capaz de identificar alterações nos tecidos adiposo e muscular, bem como no estado de hidratação.<sup>20</sup>

Desnutrição é uma complicação frequentemente observada em pacientes com câncer, em virtude do aumento das necessidades energéticas, ingestão inadequada de alimentos e/ou dificuldade na absorção de nutrientes.<sup>20</sup> Essa ocorrência pôde ser confirmada pela aferição da circunferência do braço, que revelou desnutrição em quase metade dos participantes (48,3%) deste estudo, embora o valor médio de  $26,7 \pm 4,7 \text{ cm}$  estivesse dentro do intervalo encontrado em um estudo prospectivo envolvendo 30 pacientes.<sup>21</sup>

A circunferência muscular do braço permite estimar a reserva proteica, também sendo considerada como indicador precoce de depleção nutricional. Estudo desenvolvido com 56 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, em estágio IV, encontrou 55% de desnutrição por esse método de avaliação,<sup>23</sup> percentual superior a 48,3% obtido neste trabalho. Embora a perda de massa muscular tenha sido um achado comum nesses indivíduos, foi a DCT o parâmetro que mais diagnosticou desnutrição (55,1%).

A avaliação imunológica, a partir da contagem total de linfócitos, mostrou depleção na maioria dos participantes (77,6%). Fato este que pode ser atribuído às alterações inflamatórias presentes no câncer e que provocam mudanças nas defesas imunológicas.<sup>24</sup>

Diferentemente da desnutrição, a caquexia é uma síndrome gerada por alterações hormonais com consequência no

metabolismo dos nutrientes e, principalmente, pela ativação de citocinas inflamatórias que são responsáveis por intenso catabolismo proteico, podendo estar associada à perda de tecido adiposo, anemia e astenia.<sup>25</sup> Porém, muitos estudos têm se limitado ao uso da antropometria como forma de avaliação nutricional e tem se visto que a mensuração de marcadores de estado inflamatório não tem ganhado a mesma importância.<sup>19</sup>

A proteína C-reativa é um marcador importante na investigação da inflamação em pacientes com câncer. Kim et al em seu estudo com 186 pacientes encontrou ligação entre  $\text{PCR} > 10 \text{ g/dL}$  e perda de massa muscular.<sup>18</sup> Semelhantemente no presente trabalho, foi observado aumento de PCR em 20,7% dos pacientes e a perda de peso em quase metade dos participantes da pesquisa.

A albumina é a proteína mais abundante no plasma e importante para o transporte de medicamentos.<sup>26</sup> Neste estudo, 41,4% dos pacientes apresentaram hipoalbuminemia, embora o valor médio de albumina ( $3,5 \pm 0,5 \text{ g/dL}$ ) tenha se mantido no limite mínimo recomendado. Contradizendo tais resultados, um estudo multicêntrico com 86 pacientes, identificou valores inferiores de albumina sérica ( $3,1 \text{ g/dL}$ ) entre os participantes.<sup>24</sup>

Uma revisão sistemática revelou que de dez trabalhos avaliados, nove mostraram albumina superior a  $3,5 \text{ g/dL}$  antes do tratamento antineoplásico e que esta condição está associada a melhor prognóstico.<sup>27</sup> Pensando nisso, acredita-se que o combate à hipoalbuminemia poderia ter efeito satisfatório na sobrevida.

Em pesquisa publicada com 303 pacientes, observou-se que mesmo após a ressecção do tumor, os níveis de PCR e albumina, quando avaliados separadamente, apresentaram correlação oposta.<sup>28</sup>

Devido à ausência de estudos utilizando a relação PCR/Albumina em pacientes com câncer de pulmão, nesta pesquisa buscou-se correlacionar todas as variáveis utilizadas com a atividade inflamatória proposta pela fórmula PCR/Albumina e constatou-se também correlação inversa, isto é, os pacientes que apresentaram menores valores de IMC, CB, DCT, CMB e CTL, foram os que tiveram maior resposta inflamatória e, conseqüentemente, riscos de complicações.

## CONCLUSÃO

Na amostra estudada, evidenciou-se correlação negativa entre a atividade inflamatória e o estado nutricional, mostrando que a inflamação foi mais evidente nos pacientes com menores valores antropométricos.

O diagnóstico nutricional variou entre os parâmetros de avaliação utilizados, sendo mais evidente a desnutrição com perda de gordura corporal.

Diante das evidências científicas sobre o impacto da inflamação no estado nutricional de pacientes oncológicos, reforça-se a necessidade de mensuração de marcadores bioquímicos como parte da avaliação nutricional desses indivíduos e de mais pesquisas para confirmar os dados achados neste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2017 [acesso em: 16 Jan 2018]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/estimativa-2018.pdf>
2. Associação Brasileira de Cuidados Paliativos (ABCP). Consenso brasileiro de caquexia/anorexia em cuidados paliativos. *Revista Brasileira de Cuidados Paliativos*. 2011;3(3 Supl 1):4-23.
3. Pastore CA, Orlandi SP, Gonzalez MC. The inflammatory-nutritional index; assessing nutritional status and prognosis in gastrointestinal and lung cancer patients. *Nutr Hosp*. 2014;29(3):629-34.
4. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with câncer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(3):223-6.
5. Ingenbleek Y, Carpentier YA. A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients. *Int J Vitam Nutr Res*. 1985;55(1):91-101.
6. Corrêa CR, Angeleli AY, Camargo NR, Barbosa L, Burini RC. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). *J Bras Patol Med Lab*. 2002;38(3):183-90.
7. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bull World Health Organ*. 2001;79(4):373-4.
8. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde. Brasília (DF); 2011. [Acesso em 7 mar 2017]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes\\_coleta\\_analise\\_dados\\_antropometricos.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_coleta_analise_dados_antropometricos.pdf)
9. Martins C, Cardoso SP. Terapia nutricional enteral e parenteral: manual de rotina técnica. Curitiba: Nutroclínica; 2000.
10. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(2):116-20.
11. Chumlea WC, Guo S, Roche AF, Steinbaugh ML. Prediction of body weight for the nonambulatory elderly from anthropometry. *J Am Diet Assoc*. 1988;88(5):564-8.
12. World Health Organization (WHO). Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Genève: World Health Organization; 1995.
13. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55-67.
14. Frisancho AR. Antropometric Standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan: The University of Michigan Press; 1990.
15. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional assessment of the hospitalized patient. *Med Clin North Am*. 1979;63(5):11103-15.
16. Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *J Parenter Enteral Nutr*. 1977;1(1):11-22.
17. Gioulbasanis I, Georgoulas P, Vlachostergios PJ, Baracos V, Ghosh S, Giannousi Z, et al. Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: Interrelations and associations with prognosis. *Lung Cancer*. 2011;74(3):516-20.
18. Kim EY, Kim YS, Seo JY, Park I, Ahn HK, Jeong YM, et al. The relationship between sarcopenia and systemic inflammatory response for cancer cachexia in small cell lung cancer. *Plos One*. 2016;11(8):1-10.
19. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):334-43.
20. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) [Internet]. Consenso nacional de nutrição oncológica. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2016. [acesso em: 10 jan 2017]. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Consenso\\_Nutricao\\_vol\\_II\\_2\\_ed\\_2016.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Consenso_Nutricao_vol_II_2_ed_2016.pdf)
21. Chermiti BA, Ben SH, Chamkhi N, Ferchichi M, Chtourou A, Taktak S, et al. Assessment of nutritional status in patients with primary lung cancer. *Tunis Med*. 2013;91(10):600-4.
22. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez E, Guevara P, Núñez-Valencia C, Oñate-Ocaña LF, et al. Association of nutrition parameters including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Nutr Cancer*. 2012;64(4):526-34.
23. Tartari R, Busnello F, Nunes CH. Perfil nutricional de pacientes em tratamento quimioterápico em um ambulatório especializado em quimioterapia. *Rev Bras Cancerol*. 2010;56(1):43-50.
24. Bagan P, Berna P, Dominicis F, Pereira JC, Mordant P, La Tour B, et al. Nutritional status and postoperative outcome after pneumonectomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(2):392-6.
25. Laviano A, Koverech A, Mari A. Cachexia: clinical features when inflammation drives malnutrition. *Proc Nutr Soc*. 2015;74(4):348-54.
26. Wang X, Han H, Duan Q, Khan U, Hu Y, Yao X. Changes of serum albumin level and systemic inflammatory response in inoperable non-small cell lung cancer patients after chemotherapy. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(4):1019-23.
27. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 2010;69(9):1-16.
28. Alifano M, Mansuet-Lupo A, Lococo F, Roche N, Bobbio A, Canny E, et al. Systemic inflammation, nutritional status and tumor immune microenvironment determine outcome of resected non-small cell lung cancer. *Plos One*. 2014;9(9):1-11.

**Como citar:**

Souza BJ, Mesquita AU, Meireles AR, Brito JG, Bandeira TE, Rocha JA. Relação entre a atividade inflamatória e o estado nutricional de pacientes com câncer de pulmão. *Rev Med UFC*. 2019 abr-jun;59(2):9-14.

# Análise do perfil das cirurgias cardiovasculares do Hospital Universitário Walter Cantídio

## Analysis of the profile of cardiovascular surgeries at University Hospital Walter Cantídio

Matheus Duarte Pimentel<sup>1</sup>. Caroline Cleophas Lobo Leite<sup>1</sup>. Carolina Oliveira Sousa<sup>1</sup>. Isadora Lopes Bessa<sup>1</sup>. Gladson Fernandes Vieira<sup>2</sup>. Herald Guedis Lobo Filho<sup>2</sup>. José Glauco Lobo Filho<sup>2</sup>.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** analisar o perfil das cirurgias cardiovasculares (CCV) realizadas no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) de 2009 a 2016, comparando este com o verificado no restante do Brasil. **Material e Métodos:** neste estudo observacional e retrospectivo, analisou-se em banco de dados os tipos de CCV no período citado, sendo estes agrupados por tipo e ano. Análise local foi então comparada com dados do DATASUS. **Resultados:** realizou-se 680 procedimentos no período analisado. Destes, 392 (57,72 ± 9,4%) cirurgias de revascularização do miocárdio (CRM), 199 (29,28 ± 6,16%) cirurgias orovalvares, 36 (5,54 ± 3,09%) CRM combinada a procedimentos orovalvares, 21 (3,01 ± 2,45%) correções de cardiopatias congênicas, e 33 (4,62 ± 2,70%) outros procedimentos. Nacionalmente, realizou-se, no período analisado, 354.129 procedimentos em CCV, dos quais 181.570 (51,27 ± 1,02%) foram CRM, 85.392 (24,11 ± 0,25%) cirurgias orovalvares, 16.677 (4,71 ± 0,35%) CRM associadas a troca e/ou plastia valvar, 39.086 (11,04 ± 1,29%) correções de cardiopatias congênicas e 31.404 (8,87 ± 0,26%) outros procedimentos. **Conclusão:** perfil das CCV do HUWC ilustra que as CRM são o procedimento mais realizado, seguido das cirurgias orovalvares, em consonância com o verificado nacionalmente. Análise contínua do banco de dados local amplia perspectivas, permitindo melhores planejamentos e resultados.

**Palavras-chave:** Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares. Base de dados. Sistema Único de Saúde.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyse the profile of cardiovascular surgeries (CVS) performed at Walter Cantídio University Hospital (HUWC) from 2009 to 2016, comparing it with that observed in the remainder of Brazil. **Methods:** In this observational and retrospective study, types of CCV were analysed in our database, in the mentioned period, these being grouped by type and year. Local analysis was then compared with data from DATASUS. **Results:** 680 procedures were performed in the analysed period. Of these, 392 (57.72 ± 9.4%) coronary artery bypass grafting (CABG), 199 (29.28 ± 6.16%) valvar surgeries, 36 (5.54 ± 3.09%) combined CABG and valvar surgeries, 21 (3.01 ± 2.45%) corrections for congenital heart defects, and 33 (4.62 ± 2.70%) other procedures. At the national level, 354,129 CVS procedures were performed, 181,570 (51.27 ± 1.02%) CABG, 85,392 (24.11 ± 0.25%) valvar surgeries, 16,677 (4.71 ± 0.35%) CABG combined with valvar surgery, 39,086 (11.04 ± 1.29%) corrections of congenital heart defects and 31,404 (8.87 ± 0.26%) other procedures. **Conclusion:** Profile of CVS of HUWC illustrates that CABG is the most performed procedure, followed by valvar surgeries, in line with nationally verified. Continuous analysis of the local database broadens perspectives, enabling improvement of planning and results.

**Keywords:** Cardiovascular surgical procedures. Database. Unified Health System.

**Autor correspondente:** Matheus Duarte Pimentel, Rua Suíça, 120, Maraponga, Fortaleza, Ceará. CEP: 60711-035. Telefone: +55 85 98646-4115. E-mail: pimentelmd@outlook.com

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 04 Mar 2018; Revisado em: 29 Jul 2018; Aceito em: 29 Jul 2018.

## INTRODUÇÃO

No território brasileiro, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem importância fundamental no planejamento e execução das políticas de saúde nacionais, uma vez que por seus princípios de universalidade, equidade e integralidade, visa garantir o direito e o acesso à saúde para toda a população brasileira.<sup>1-4</sup> Apenas em 2016, este sistema de saúde foi responsável por 11.280.434 internações, das quais 470.383 ocorreram no estado do Ceará (4,16%), dentro de uma população de 8.963.663 habitantes neste estado,<sup>2</sup> dados estes que ilustram sua relevância, devendo-se destacar ainda que isso ocorre em uma população onde 1.252.586 de indivíduos (13,97% da população) possuem planos de saúde complementar.<sup>3-7</sup>

A cirurgia cardiovascular, por sua vez, constitui-se como área de destacada relevância no tratamento das afecções do sistema circulatório.<sup>6-11</sup> O crescimento desta especialidade ao longo do século XX permitiu que, atualmente, procedimentos cada vez mais complexos pudessem ser realizados, aumentando a abrangência das abordagens terapêuticas, promovendo melhora no prognóstico dos pacientes, e permitindo que cada vez mais cirurgias deste tipo pudessem ser realizadas dentro do SUS.<sup>8-12</sup>

Atualmente, uma vez que os controles de gastos em procedimentos hospitalares de elevada complexidade mostram-se cada vez mais rigorosos, e que as expectativas acerca dos parâmetros de qualidade de assistência médica elevam-se gradativamente com o avanço tecnológico, uma avaliação sistemática da qualidade dos serviços prestados pelas equipes de cirurgia cardiovascular torna-se cada vez mais relevante.<sup>4,6,7,9,10,11,13-19</sup>

Desta forma, a criação de um banco de dados que contemple as cirurgias cardiovasculares realizadas no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) adquire relevância ao permitir a análise não apenas dos indicadores de desempenho do serviço, mas também do número de procedimentos realizados e de uma melhor estratificação de risco dos pacientes operados e dos desfechos dos procedimentos aos quais estes indivíduos foram submetidos. Além disto, permite reflexão e melhor planejamento acerca de como abordar da melhor forma a população de pacientes que necessita submeter-se a cirurgias cardiovasculares no hospital terciário em questão.

O objetivo deste trabalho é avaliar, através da revisão do banco de dados do HUWC, os tipos de procedimentos mais realizados em cirurgia cardiovascular entre os anos de 2009 e 2016, comparando o perfil deste centro aos dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do Sistema Único de Saúde (SUS), no mesmo período.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC sob o parecer de número 1.334.044. Os dados relativos ao HUWC foram obtidos utilizando o banco de dados do Serviço de Cirurgia Cardiovascular desta instituição, com a coleta das informações referentes aos procedimentos cirúrgicos realizados, sendo analisados os números e os tipos de cirurgias realizadas a cada ano. Os dados nacionais foram

obtidos com uso do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do SUS, dentro de sua base de dados, o DATASUS.<sup>2</sup> As informações de ambos os bancos de dados são referentes ao período entre aos anos de 2009 e 2016, por este constituir-se como o mais recente no qual os dados anuais estavam compilados no momento da realização deste estudo.

Os procedimentos realizados no HUWC incluíram: cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) isoladas, cirurgias para tratamento de afecções orovalvares, englobando-se trocas valvares e plastias valvares, CRM associada a cirurgia orovalvar, cirurgia para correção de cardiopatias congênitas, em adultos e crianças. Foram agrupados como outros procedimentos cardiografia, cardiectomia para retirada de corpo estranho, pericardiectomia, drenagem com biópsia de pericárdio, exérese de cisto pericárdico, infartectomia, anastomose sistêmico-pulmonar com uso de circulação extracorpórea (CEC) e cirurgias para correção de aneurismas e dissecções da aorta torácica devido à infrequência de realização destes procedimentos no HUWC no período analisado.

Desta forma, após análise do número de operações realizadas no HUWC de cada grupo a ser estudado, buscou-se no SIH/DATASUS, o número de Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) do subgrupo de procedimentos “040601 – Cirurgia Cardiovascular”, selecionando-se dentro desta seção apenas os procedimentos em cirurgia cardiovascular realizados no HUWC, excluindo-se da seleção, portanto, os procedimentos em hemodinâmica, em cirurgia vascular periférica e em estimulação cardíaca artificial. Com as informações do banco de dados do HUWC e do DATASUS compiladas, procedeu-se à análise comparativa entre os dados.

## RESULTADOS

No período analisado, foram realizadas 680 cirurgias cardiovasculares no HUWC. Destas, 392 foram CRM, 199 cirurgias para tratamento de afecções orovalvares, 36 CRM associadas a troca e/ou plastia valvar, 21 cirurgias para correção de cardiopatias congênitas e 33 constituíram outros tipos de procedimentos não agrupáveis nas seções anteriores. A Tabela 1 ilustra a distribuição quantitativa de cada grupo de procedimento avaliado anualmente.

No que diz respeito ao Brasil, segundo o SIH/DATASUS, no período analisado foram realizados 354.129 procedimentos em cirurgia cardiovascular, segundo os critérios utilizados neste estudo para agrupar os procedimentos. Destas, 181.570 corresponderam a CRM, 85.392 a cirurgias para tratamento de afecções orovalvares, 16.677 a CRM associadas a troca e/ou plastia valvar, 39.086 a cirurgias para correção de cardiopatias congênitas e 31.404 corresponderam a outros tipos de procedimentos não agrupáveis nas seções anteriores. A Tabela 2 ilustra a distribuição quantitativa de cada grupo de procedimento avaliado anualmente. Em análise qualitativa do perfil das cirurgias, os Gráficos 1 e 2, ilustram a evolução e distribuição percentual de cada grupo de procedimentos em cirurgia cardiovascular ao longo do período estudado.

**Tabela 1.** Número de cirurgias cardiovasculares realizadas no Hospital Universitário Walter Cantídio, por grupo de procedimentos, entre 2009 e 2016.

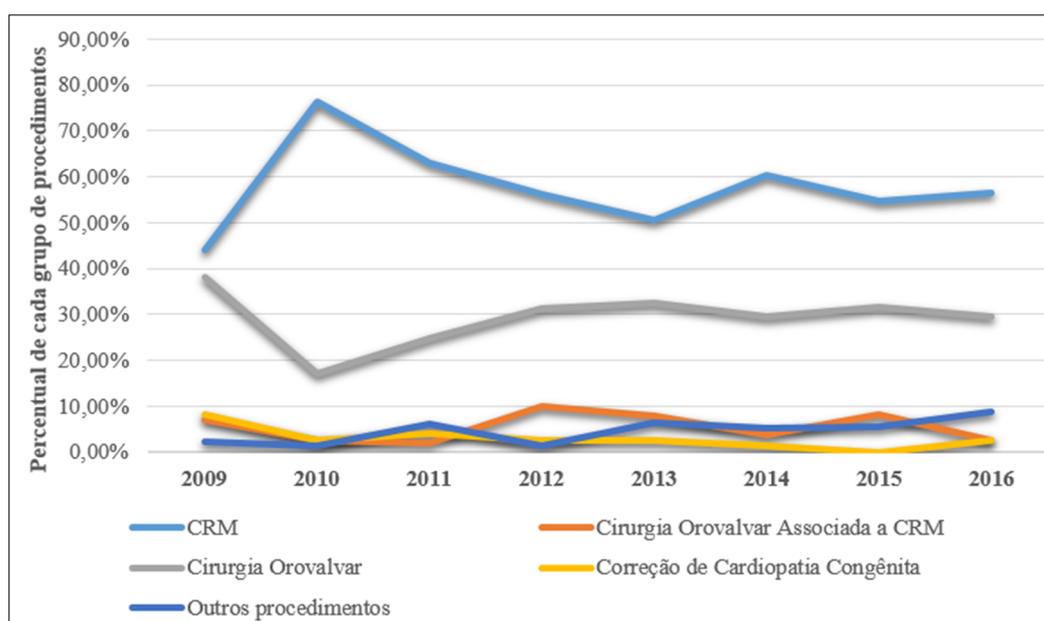
Grupo de procedimentos	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Correção de cardiopatia congênita	7	2	4	2	2	1	0	3	21
Cirurgias orovalvares isoladas	32	13	24	25	25	23	23	34	199
Cirurgia orovalvar associada a CRM	6	2	2	8	6	3	6	3	36
CRM isolada	37	58	61	45	39	47	40	65	392
Outros procedimentos	2	1	6	0	5	4	3	10	31

Dados expressos em valores absolutos. CRM: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio.

**Tabela 2.** Número de cirurgias cardiovasculares realizadas no Brasil, segundo o SIH/DATASUS, por grupo de procedimentos, entre 2009 e 2016.

Grupo de procedimentos	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Total
Correção de cardiopatia congênita	5829	5416	5325	4805	4645	4482	4378	4206	39086
Cirurgias orovalvares isoladas	10662	10266	10957	11165	10940	10848	10430	10124	85392
Cirurgia orovalvar associada a CRM	1874	1797	2146	2191	2183	2096	2136	2254	16677
CRM isolada	22077	21225	23187	23903	23368	23011	22559	22240	181570
Outros procedimentos	3997	3926	3954	3962	3904	3814	3914	3933	31404

Dados expressos em valores absolutos. SIH/DATASUS: Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde; CRM: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio.

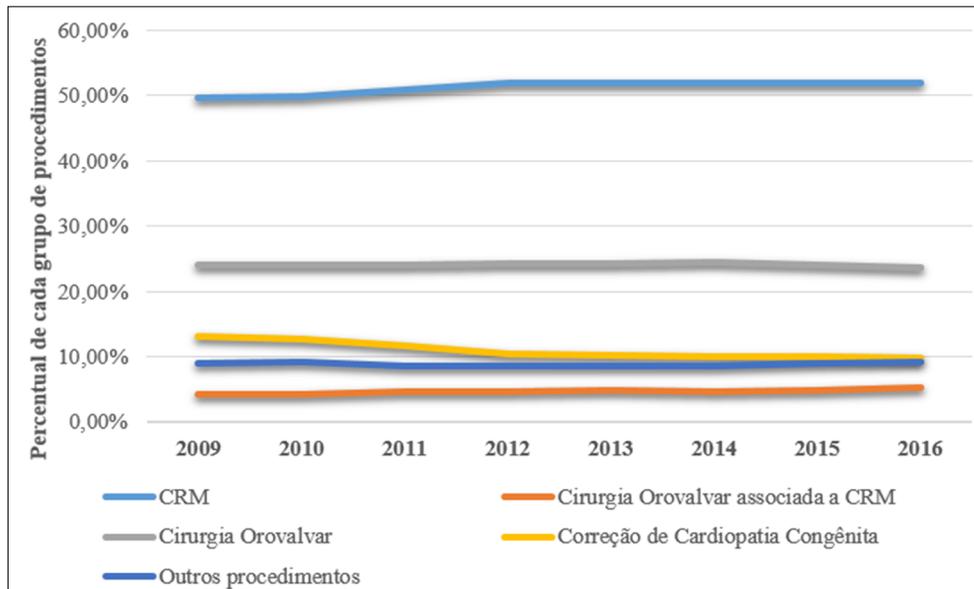
**Gráfico 1.** Distribuição e evolução, em percentuais relativos ao total das cirurgias cardiovasculares de cada ano, dos grupos de procedimentos realizados no Hospital Universitário Walter Cantídio, entre 2009 e 2016.

Dados expressos em valores percentuais relativos ao total de cirurgias realizadas em cada ano no HUWC. CRM: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio.

Consolidando-se os dados estudados entre 2009 e 2016, nota-se que no HUWC, a CRM correspondeu em média a  $57,72 \pm 9,4\%$  dos procedimentos realizados, sendo seguida das cirurgias orovalvares isoladas, com  $29,28 \pm 6,16\%$ , cirurgias orovalvares associadas a CRM com  $5,54 \pm 3,09\%$ , cirurgias para correção de cardiopatias congênicas com  $3,01 \pm 2,45\%$  e outros procedimentos em cirurgia cardiovascular com  $4,62 \pm 2,70\%$ .

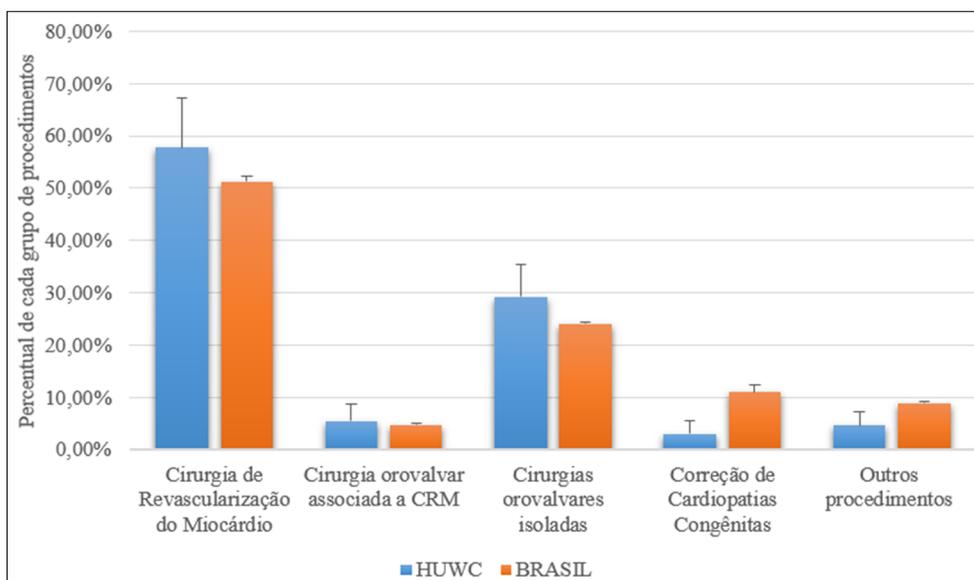
No Brasil, a CRM correspondeu a  $51,27 \pm 1,02\%$  das cirurgias cardiovasculares realizadas ao longo destes oito anos, sendo seguida das cirurgias orovalvares isoladas, com  $24,11 \pm 0,25\%$ , cirurgias para correção de cardiopatias congênicas com  $11,04 \pm 1,29\%$ , outros procedimentos em cirurgia cardiovascular com  $8,87 \pm 0,26\%$  e cirurgias orovalvares associadas a CRM com  $4,71 \pm 0,35\%$ . O Gráfico 3 contempla a análise comparativa entre o HUWC e o Brasil no que diz respeito ao perfil das cirurgias cardiovasculares realizadas.

**Gráfico 2.** Distribuição e evolução, em percentuais relativos ao total das cirurgias cardiovasculares de cada ano, dos grupos de procedimentos realizados no Brasil, segundo o SIH/DATASUS, entre 2009 e 2016.



Dados expressos em valores percentuais relativos ao total de cirurgias realizadas em cada ano no HUWC. CRM: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio.

**Gráfico 3.** Comparação do perfil das cirurgias no Hospital Universitário Walter Cantídio e no Brasil, segundo o SIH/DATASUS, entre 2009 e 2016.



Dados expressos em valores percentuais relativos ao total de cirurgias realizadas em cada ano no HUWC. CRM: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio.

## DISCUSSÃO

As patologias cardiovasculares são causa relevante de morbimortalidade no país. Nesse contexto, o controle de qualidade das cirurgias cardiovasculares deve ser prioridade nacional dado que o nível de qualidade do serviço é inversamente proporcional a sua mortalidade. Desse modo, a avaliação dos dados desses serviços se configura como importante instrumento para este fim.<sup>9</sup>

Os fundamentos do controle de qualidade em serviços hospitalares englobam fatores como: conhecimento dos procedimentos realizadas, avaliação criteriosa dos êxitos e das áreas a serem aprimoradas, comparação constante com resultados de outros serviços, e compromisso com a publicização dos resultados.<sup>20</sup>

Dessa forma, o resultado final de um procedimento cirúrgico é interdependente, em grande parte, de três fatores: equipe cirúrgica; estrutura hospitalar - que interfere em fatores como a agilidade na realização de exames, e a efetividade dos bancos de sangue; e sistema de saúde.<sup>21-23</sup> Deste modo, a implementação e utilização de banco de dados e a posterior interpretação das informações obtidas possibilita definir condutas futuras, identificando e corrigindo erros, possibilitando melhor utilização de recursos, sobretudo quando se considera o aumento dos custos que complicações cirúrgicas acarretam.<sup>24-26</sup>

É preciso estar atento, no entanto, que as diferenças de gravidade entre os pacientes atendidos podem implicar diretamente em diferentes taxas de mortalidade entre hospitais ou médicos.<sup>15-17,27,28</sup> Assim, idealmente, um ajuste de risco deve ser realizado, observando variáveis como sexo, idade, caráter de urgência da cirurgia, uso ou não de circulação extracorpórea, existência de cirurgia prévia e fração de ejeção do paciente.<sup>11,15-17,29,30</sup>

O ajuste de risco, porém, encontra dificuldades para ser realizado devido à falta ou omissão de informações importantes nos bancos de dados, sendo frequente encontrar prontuários - instrumentos importantes para a criação de banco de dados - incompletos ou inadequadamente preenchidos.<sup>4,9,15,17,19,24,30</sup> Logo, verifica-se a necessidade do aprimoramento dos

bancos de dados para a efetivação desse meio no controle de qualidade e, assim, melhorar o desempenho das cirurgias cardiovasculares no País.

Neste trabalho, com o uso do banco de dados de cirurgia cardiovascular do HUWC, foi possível analisar o perfil das cirurgias cardiovasculares, buscando relacionar o perfil das cirurgias e a realidade na área de abrangência relacionada ao HUWC. Pela análise, foram realizadas 680 cirurgias cardiovasculares no período analisado, destacando-se o relevante papel da CRM.

É de se esperar que a CRM seja o procedimento mais frequente, devido à grande incidência de doença arterial coronariana (DAC) no Brasil, com as cirurgias orovalvares apontando em segundo lugar.<sup>1-3,5</sup> Cabe ressaltar que o HUWC não se apresenta como o centro de referência estadual para tratamento de cardiopatias congênitas, o que pode explicar o baixo percentual de realização deste tipo de procedimento quando comparado à média nacional.

No Brasil, a maioria dos procedimentos de alta complexidade é realizada sob os auspícios do SUS. Logo, uma análise do padrão das cirurgias cardiovasculares realizadas no HUWC, e sua comparação com os dados nacionais com uso do banco de dados do DATASUS, pode refletir de forma coerente a realidade da intervenção cirúrgica cardiovascular.

## CONCLUSÃO

O perfil das cirurgias cardiovasculares realizadas no HUWC ilustra que as CRM são o procedimento mais comumente realizado, seguido das cirurgias orovalvares, fato este em consonância com o verificado nacionalmente. Nota-se que as cirurgias orovalvares correspondem a um maior percentual dos procedimentos localmente, do que no restante do país, fato possivelmente atribuível à maior incidência de valvopatia reumática na região Nordeste. De posse desses dados, é possível iniciar um processo de acompanhamento que vise avaliar a qualidade dessas cirurgias, além de buscar políticas direcionadas a melhorar o serviço de oferta de cirurgias, ao mesmo tempo em que, através de práticas preventivas, diminui sua necessidade e demanda.

## REFERÊNCIAS

1. Matta GC. Políticas de saúde: organização e operacionalização do Sistema Único de Saúde. Rio de Janeiro: EPSJV/ Fiocruz; 2007.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2008 [Acesso em: 17 maio 2019]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&id=11633&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/qi>
3. Piegas LS, Bittar OJ, Nogueira V, Haddad N. Cirurgia de revascularização miocárdica: resultados do Sistema Único de Saúde. Arq Bras Cardiol. 2009;93(5):555-60.
4. Bittencourt SA, Camacho LA, Leal MC. O sistema de informação hospitalar e sua aplicação na saúde coletiva Hospital Information Systems and their application in public health. Cad Saúde Pública. 2006;22(1):19-30.
5. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Caderno de Informações da Saúde Suplementar: beneficiários, operadoras e planos de saúde. Rio de Janeiro: ANS; 2017. 67 p.
6. Gomes WJ, Mendonça JT, Braile DM. Resultados em cirurgia cardiovascular. Oportunidade para rediscutir o atendimento médico e cardiológico no sistema público de saúde do país. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2007;22(4):3-4.
7. Borges JB, Carvalho SM, Silva MA. Qualidade do serviço prestado aos pacientes de cirurgia cardíaca do Sistema Único de Saúde-SUS. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2010;25(2):172-82.

8. Braile DM, Gomes WJ. Evolução da cirurgia cardiovascular: a saga brasileira. Uma história de trabalho, pioneirismo e sucesso. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(2):151-2.
9. Murad H, Murad FF. Controle de qualidade em cirurgia cardiovascular: um paradigma a ser atingido. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2007;22(4):470-5.
10. Ribeiro AL, Gagliardi SP, Nogueira JL, Silveira LM, Colosimo EA, Nascimento CA. Mortality related to cardiac surgery in Brazil, 2000-2003. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(4):907-9.
11. Gomes WJ, Jatene FB, Amaral JJ, Feitosa JL, Almeida RM, Cascudo MM. Registro brasileiro de cirurgias cardiovasculares em adultos. Do projeto à realidade. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014;29(2):III.
12. Rodés-Cabau J. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(1):15-29.
13. Mesquita FT, Ribeiro A, Araújo MP, Campos LA, Fernandes MA, Colafranceschi AS, et al. Indicadores de qualidade assistencial na cirurgia de revascularização miocárdica isolada em centro cardiológico terciário. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(5):350-4.
14. Lisboa LA, Moreira LF, Mejia OV, Dallan LA, Pomerantzeff PM, Costa R, et al. Evolução da cirurgia cardiovascular no Instituto do Coração: análise de 71.305 operações. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(2):174-81.
15. Edwards FH, Clark RE, Schwartz M. Practical considerations in the management of large multiinstitutional databases. *Ann thorac surg.* 1994;58(6):1841-4.
16. Noronha JC, Martins M, Travassos C, Campos MR, Maia P, Panezzuti R. Aplicação da mortalidade hospitalar após a realização de cirurgia de revascularização do miocárdio para monitoramento do cuidado hospitalar. *Cad Saúde Pública.* 2004;20(2):322-30.
17. Welke KF, Peterson ED, Vaughan-Sarrazin MS, O'Brien SM, Rosenthal GE, Shook GJ, et al. Comparison of cardiac surgery volumes and mortality rates between the Society of Thoracic Surgeons and Medicare databases from 1993 through 2001. *Ann thorac surg.* 2007;84(5):1538-46.
18. Ferguson TB, Dziuban SW Jr, Edwards FH, Eiken MC, Shroyer AL, Pairolero PC, et al. The STS National Database: current changes and challenges for the new millennium. *Ann thorac surg.* 2000;69(3):680-91.
19. Nashef Sam, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardio Thorac Surg.* 1999;16(1):9-13.
20. Codman EA. The product of a hospital. *Surg Gynecol Obstet.* 1914;18:491-6.
21. Miralda GP, Cuixart CB, Solé AR, Castelló PC, Peláez IM, Pons JM. Desigual perfil clínico, calidad de vida y mortalidad hospitalaria en pacientes operados de injerto aortocoronario en centros públicos y privados de Cataluña. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51(10):806-15.
22. Pons J, Moreno V, Borrás J, Espinas J, Almazan C, Granados A. Open heart surgery in public and private practice. *J Health Serv Res Policy.* 1999;4(2):73-8.
23. Haddad N, Bittar E, Marchi AF, Kantorowitz CS, Ayoub AC, Fonseca ML, et al. Hospital costs of coronary artery bypass grafting on elective coronary patients. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(4):418-23.
24. Welke KF, Ferguson TB Jr, Coombs LP, Dokholyan RS, Murray CJ, Schrader MA, et al. Validity of the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(4):1137-9.
25. Grover FL, Shroyer AL, Hammermeister K, Edwards FH, Ferguson TB Jr, Dziuban SW Jr, et al. A decade's experience with quality improvement in cardiac surgery using the Veterans Affairs and Society of Thoracic Surgeons national databases. *Ann Surg.* 2001;234(4):464-74.
26. Arom KV, Petersen RJ, Orszulak TA, Bolman RM 3rd, Wickstrom PH, Joyce LD, et al. Establishing and using a local/regional cardiac surgery database. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(5):1245-9.
27. Landon B, Iezzoni LI, Ash AA, Shwartz M, Daley J, Hughes JS, et al. Judging hospitals by severity-adjusted mortality rates: the case of CABG surgery. *Inquiry.* 1996;33(2):155-66.
28. Jones RH, Hannan EL, Hammermeister KE, DeLong ER, O'Connor GT, Luepker RV, et al. Identification of preoperative variables needed for risk adjustment of short-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. The Working Group Panel on the Cooperative CABG Database Project. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(6):1478-87.
29. Bridgewater B, Neve H, Moat N, Hooper T, Jones M. Predicting operative risk for coronary artery surgery in the United Kingdom: a comparison of various risk prediction algorithms. *Heart.* 1998;79(4):350-5.
30. Tu JV, Sykora K, Naylor CD. Assessing the outcomes of coronary artery bypass graft surgery: how many risk factors are enough? *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1317-23.

**Como citar:**

Pimentel MD, Leite CC, Sousa CO, Bessa IL, Vieira GF, Lobo HG Filho, et al. Análise do perfil das cirurgias cardiovasculares do Hospital Universitário Walter Cantídio. *Rev Med UFC.* 2019 abr-jun;59(2):15-20.

# Alterações histológicas e transporte de eletrólitos após administração de contraste de alta osmolaridade

## Histological changes and transportation of electrolytes after administration of contrast of high osmolarity

Paula Letícia Braga e Silva<sup>1</sup>. Pedro Henrique Sá Costa<sup>1</sup>. Antônio Rafael Coelho Jorge<sup>1</sup>. João Alison de Moraes Silveira<sup>1</sup>. Francisco Assis Nogueira Junior<sup>1</sup>. Janaina Serra Azul Monteiro Evangelista<sup>2</sup>. Helena Serra Azul Monteiro<sup>1</sup>.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivos:** avaliar possíveis alterações renais causadas pelo contraste ioxitalamato de meglumina. **Métodos:** o contraste ioxitalamato de meglumina na dose de 5 mL/Kg (n=8) ou solução salina 0,9% na dose de 5 mL/Kg (n=5) foram administrados por via intravenosa em ratos Wistar machos (250-350g). Os animais foram mantidos em gaiolas metabólicas, e após 72 horas a função renal foi avaliada através de proteinúria, osmolaridade, ureia, creatinina, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> plasmáticos. Os dados foram comparados por teste t de Student ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** observamos redução do peso corpóreo e aumento da osmolaridade plasmática. Não foi observado variação na diurese de 24 horas. Em relação aos parâmetros bioquímicos, o contraste não alterou os parâmetros renais (creatinina, ureia, proteinúria e Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>). Entretanto, o Cl<sup>-</sup> plasmático diminuiu nos animais do grupo contraste. Foram observadas mudanças histológicas significativas no grupo contraste, tais como degeneração glomerular, infiltrado inflamatório, deposição de material proteico na luz tubular, degeneração hidrópica da célula epitelial tubular, tumefação tubular e redução do interstício renal. **Conclusão:** esses resultados demonstram que apesar do contraste induzir alterações histológicas, não foi capaz de modificar a função renal.

**Palavras-chave:** Lesão renal aguda. Meios de contraste. Histologia.

### ABSTRACT

**Objects:** The aim of this study was to evaluate possible renal disorders caused by Ioxithalamate Meglumine contrast. **Methods:** Ioxithalamate Meglumine at a dose of 5 ml/kg (n = 8) or 0.9% saline at a dose of 5 ml/kg (n = 5) were administered intravenously in male Wistar rats (250-350g). After a 72-hour, they were kept in metabolic cages and renal function was assessed by dosages of proteinuria, urea, creatinine, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> in plasma. Data were compared using Student's t test, ( $p < 0.05$ ). We observed reduction of body weight and increase of plasma osmolarity. No variation in diuresis of 24 hours was observed. **Results:** Regarding the biochemical parameters, the contrast did not alter the renal parameters (creatinine, urea, proteinuria and Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup>). However, Cl<sup>-</sup> plasmatic decreased in the animals in the contrast group. Significant histological changes were observed in the contrast group such as glomerular degeneration, inflammatory infiltrate, deposition of protein material in tubular lumen, tubular epithelial cell hydropic degeneration, tubular tumefaction and reduction of the renal interstice. **Conclusion:** These results demonstrate that despite the contrast induces histological changes, it was not able to modify renal function.

**Keywords:** Acute kidney injury. Contrast media. Histology.

**Autor correspondente:** Paula Letícia Braga e Silva, Rua Coronel Nunes de Melo, 1000, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60416-000. Telefone: +55 85 3366-8248. E-mail: paulaleticia@alu.ufc.br

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 08 Mai 2018; Revisado em: 12 Jul 2018; Aceito em: 11 Ago 2018.

## INTRODUÇÃO

Nas práticas clínica e cirúrgica atuais, o uso de contrastes iodados constitui uma alternativa importante na investigação de patologias em diversas áreas da medicina,<sup>1</sup> estando entre as medicações mais prescritas na medicina diagnóstica.<sup>2</sup> A principal ação desses compostos está na capacidade de alterar a densidade dos raios-X ao serem introduzidos no tecido alvo, permitindo a visualização de detalhes das estruturas e órgãos internos.<sup>3</sup> Entre os exames que utilizam os produtos de contraste iodado, incluem-se angiografia, urografia intravenosa, tomografia computadorizada e mielografia.<sup>4</sup>

A nefropatia induzida por meios de contraste (NIMC) é uma importante complicação decorrente destes exames e é definida por aumento relativo maior que 25% no valor basal de creatinina ou por aumento absoluto igual ou maior que 0,5 mg/dL que ocorrem após exposição a um contraste radiológico endovenoso nas 48 horas seguintes.<sup>5</sup> A fisiopatologia da NIMC não é totalmente conhecida, mas já foram identificados fatores tubulares e vasculares. Estima-se que seja uma combinação de toxicidade tubular direta do contraste e de isquemia medular renal.<sup>6,7</sup>

O presente estudo se propõe a avaliar a função renal *in vivo*, após a administração de contraste iodado de alta osmolaridade (ioxitalamato de meglumina) no intuito de investigar possíveis alterações causadas pelo mesmo, mimetizando os eventos que ocorrem na clínica em pacientes que necessitam da utilização de contraste.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados ratos albinos da linhagem Wistar, machos, pesando entre 250g e 300g, pertencentes ao biotério da Unidade de Pesquisas Clínicas do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará. Os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Ceará sob o número 108/11.

Todos os animais foram submetidos a um período de adaptação de 24 horas em gaiolas metabólicas individuais. Após esse período, os animais foram separados em dois grupos e administrou-se, em dose única por via intravenosa, salina (Controle; n=5) ou ioxitalamato de meglumina (Contraste; 5mL/Kg) (n=8). Após 72 horas, os animais foram sacrificados para coleta de sangue e extração dos rins.

Para cada animal, os seguintes procedimentos foram adotados ao início (t0) e ao final (t72) do experimento: avaliação do peso corporal e volume urinário; avaliação do peso do rim do animal pós-eutanásia; coleta de sangue e urina para dosagens bioquímicas (ureia, creatinina e eletrólitos séricos e creatinina e proteínas urinárias) e análise histológica do órgão.

A coleta das amostras de sangue foi realizada por punção na veia cava, em eppendorffs heparinizados, que foram centrifugados a 3500 rotações por minuto (rpm). A seguir, o plasma foi separado e estocado em freezer -20°C até a realização das análises.

Para a determinação quantitativa de creatinina no soro e na urina foi utilizado o método de Jaffé modificado, através do kit Creatinina K (Ref: 96) da Labtest®. Os resultados foram expressos em mL/min.

Para determinar a ureia quantitativamente no soro dos animais, utilizou-se o Kit ureia CE (Ref: 27) Labtest®, seguindo o princípio do método colorimétrico do azul de indofenol. Ao fim das dosagens, os resultados foram expressos em mg/dL.

Para a dosagem de proteína na urina, foi utilizado o Kit Sensitprot (Ref: 36) da Labtest®, através do método colorimétrico do vermelho de piragalol. Os resultados foram expressos em miligrama por 24 horas (mg/24h), utilizando-se do valor do volume urinário de cada animal nas gaiolas metabólicas.

Utilizando o método eletrodo íon seletivo, por meio do analisador de eletrólitos 9180 (Roche, Brasil), foram mensurados os níveis plasmáticos de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup>.

Imediatamente após eutanizar os animais, foi realizada a extração e pesagem dos rins. Em seguida, amostras de tecido dos rins foram armazenadas em 10% de formalina tamponada durante 24 horas, em seguida, etanol (70%). Os fragmentos foram submetidos a desidratação, diafanização e corte a uma espessura de 5µm. As lâminas foram coradas com hematoxilina-eosina (HE) e analisadas utilizando uma óptica trinocular. Os cortes histológicos foram obtidos utilizando micrótomo de impacto (Poicut S, Leica, Alemanha), equipado com navalha detungstênio de 16 cm, tipo D (Leica, Alemanha).

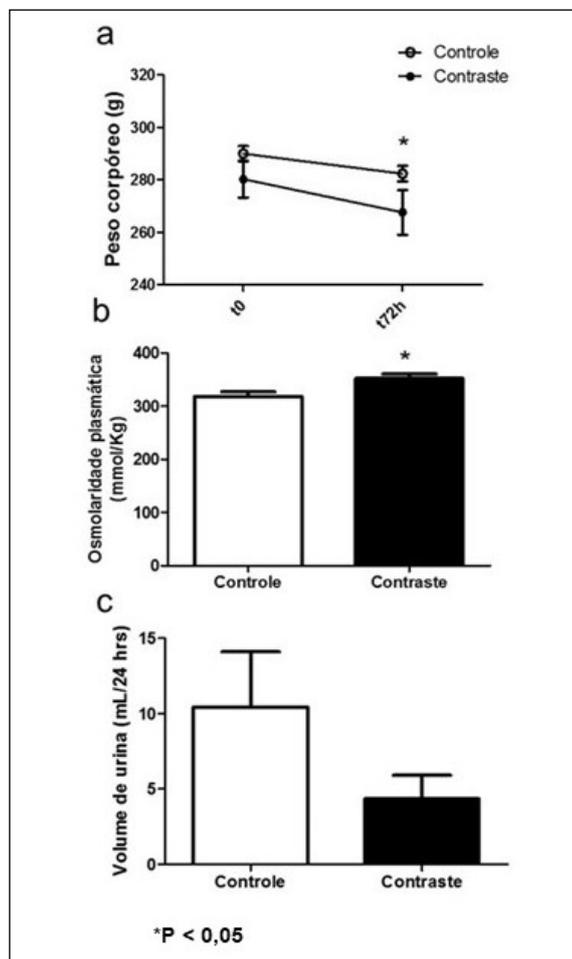
Para análise estatística todos os dados foram expressos como média ± erro padrão da média e analisados através do programa GraphPadPrism 5.0, utilizando análise teste t de Student.

## RESULTADOS

Observou-se uma diminuição significativa no peso corpóreo dos dois grupos em estudo após decorrido o tempo de 72 horas em gaiola metabólica (p = 0,0009) (Figura 1a). Entretanto, este mesmo efeito não pôde ser observado em relação ao peso do rim isoladamente (Controle 0,836 ± 0,007 g vs Contraste 0,808 ± 0,021 g), demonstrando que o contraste ioxitalamato de meglumina não foi capaz de alterar o peso renal dos animais.

Conforme observado na Figura 1b, a osmolaridade plasmática apresentou um aumento significativo no grupo contraste em relação ao controle (Controle 318,7 ± 8,09 mmol/Kg vs Contraste 352 ± 8,38 mmol/Kg); (p = 0,0533), enquanto que na Figura 1c não houve diferença significativa no volume urinário de 24 horas dos animais que receberam o contraste ioxitalamato de meglumina em relação ao grupo controle (Controle 10,43 ± 3,675 mL/24hrs vs Contraste 4,338 ± 1,57 mL/24hrs) (p = 0,1192).

**Figura 1.** Avaliação dos parâmetros gerais, sendo em a) peso corpóreo dos animais após 72 horas em gaiola metabólica, em b) a osmolaridade plasmática dos animais que receberam contraste Ioxitalamato de Meglumina e os que receberam salina e em c) o volume urinário de 24 horas de animais que receberam o contraste Ioxitalamato de Meglumina e os que receberam salina.



**Nota:** Os valores da figura expressam a média  $\pm$  erro padrão da média (E.P.M) do peso dos animais em cada grupo, em dois tempos diferentes. Grupos: Controle: que recebeu somente salina (5ml/kg); Contraste: que recebeu o contraste Ioxitalamato de Meglumina (5mL/kg). T0: representa o tempo precedente aos animais serem colocados na gaiola metabólica; T72: último dia do protocolo experimental, 30 minutos antes do sacrifício dos animais. A análise estatística foi realizada por teste t de Student pareado para a análise do peso corpóreo e não pareado para as demais análises. Houve significância entre os grupos ( $p < 0,05$ ).

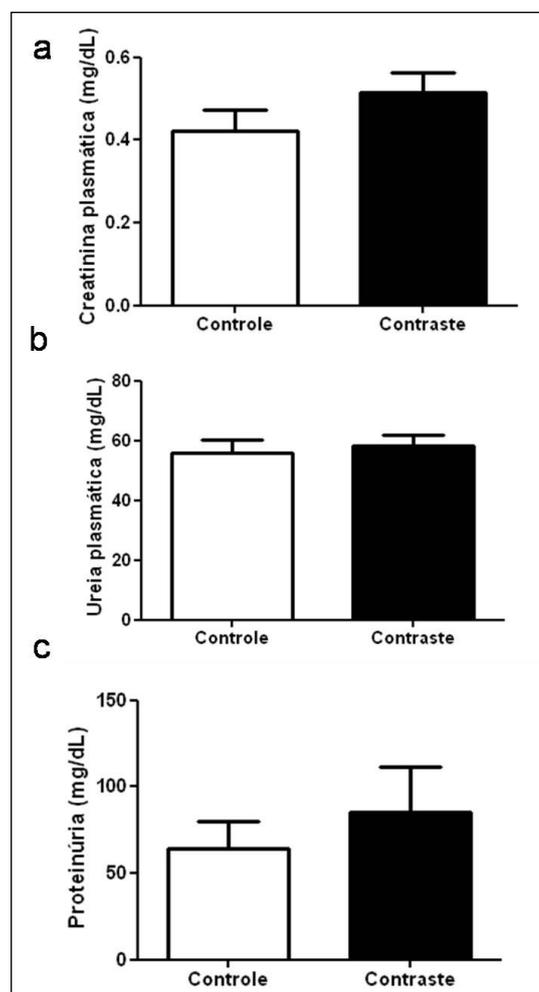
A Figura 2 evidencia que o modelo experimental do presente estudo não foi eficaz em induzir aumento significativo dos níveis de creatinina (2a), ureia (2b) e proteínas urinárias (2c) dos animais em que foi administrado o contraste.

No presente trabalho, foram determinados os níveis séricos de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$ . Os achados mostraram que o contraste ioxitalamato de meglumina levou a uma diminuição significativa nos níveis séricos de  $\text{Cl}^-$  dos animais ( $p = 0,0339$ ) (Figura 3c), sem causar diferenças significativas nos níveis

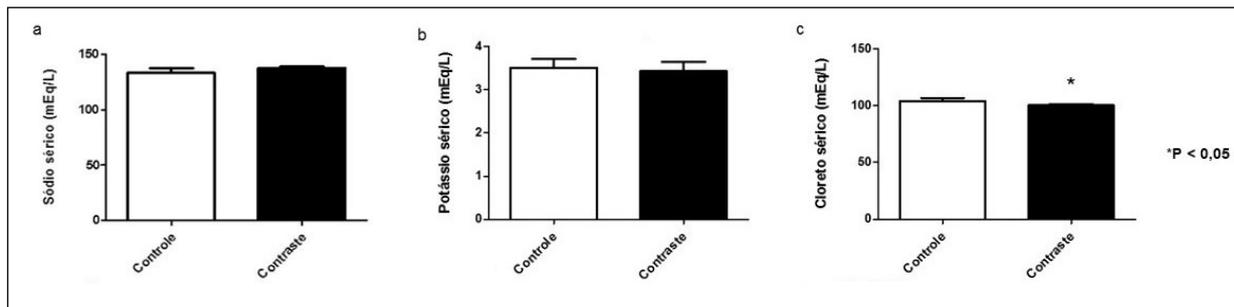
séricos de  $\text{Na}^+$  (Figura 3a) e potássio (Figura 3b) entre os grupos em estudo.

Alterações histopatológicas foram observadas nos três segmentos do rim: glomerulos, túbulos e interstício (Figura 4). A análise histológica evidenciou alterações significativas a nível glomerular, com presença de glomerulos degenerados; além de infiltrado inflamatório celular linfoplasmocitário; os segmentos tubulares apresentaram degeneração hidrópica e tumefação tubular; deposição proteica na luz tubular; redução do interstício tubular e degeneração hidrópica da célula epitelial tubular, no grupo tratado com o meio de contraste (4a). No grupo controle, não houve qualquer indício de citotoxicidade (4b).

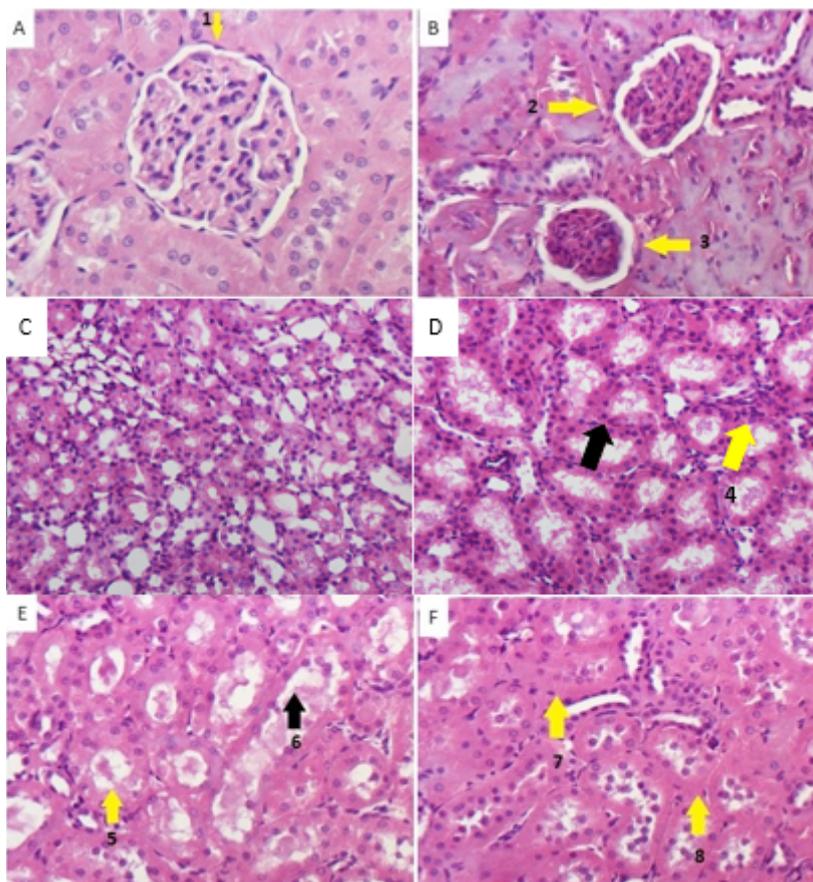
**Figura 2.** Avaliações bioquímicas, sendo em a) os níveis plasmáticos de creatinina em animais que receberam contraste Ioxitalamato de Meglumina e os que receberam salina, em b) níveis de ureia sérica em ratos nos dois grupos em estudo e em c) níveis de proteína na urina de 24 horas.



**Nota:** Os valores da figura expressam a média  $\pm$  E.P.M dos níveis plasmáticos de creatinina em cada grupo. Grupos: Controle: que recebeu somente salina (5ml/kg); Contraste: que recebeu o contraste Ioxitalamato de Meglumina (5mL/kg). A análise estatística foi realizada por teste t de Student. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

**Figura 3.** Níveis plasmáticos de sódio em a, potássio em b e cloreto em c dos animais.

**Nota:** Os valores da figura expressam a média  $\pm$  E.P.M dos níveis plasmáticos de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  em cada grupo. Grupos: Controle: que recebeu somente salina (5mL/kg); Contraste: que recebeu o contraste Ioxitalamato de Meglumina (5mL/kg). A análise estatística foi realizada por teste t de Student. Foi observada diferença significativa no grupo contraste em relação ao grupo controle para os níveis plasmáticos do íon cloreto.

**Figura 4.** Fotomicrografias de rim de rato do grupo controle (5mL/kg) e grupo contraste Ioxitalamato de Meglumina (5 mL/kg).

**Nota:** As fotomicrografias A e B representam, respectivamente, glomérulos renais dos grupos controle e contraste. A seta amarela na imagem A representa um glomérulo normal e as setas amarelas na imagem B representam glomérulos degenerados. Imagens observadas em microscópio óptico em aumento de 400x. A imagem C representa medula renal normal no grupo controle. Na imagem D, a seta em preto aponta para a tumefação intersticial e a seta amarela indica infiltração celular linfoplasmocitária. Imagens observadas em microscópio óptico em aumento de 400x. As imagens E e F representam túbulos renais do grupo contraste. A seta em amarelo na imagem E representa depósito de material proteico na luz tubular e a seta preta demonstra degeneração hidrópica e tumefação celular. Na imagem F, as setas em amarelo representam tumefação tubular e redução do interstício renal. Imagens observadas em aumento de 400x. Microscópio Nikon Eclipse Nis, Software Nis 4.0.

## DISCUSSÃO

A administração do meio de contraste de alta osmolaridade demonstrou uma tendência na redução do fluxo urinário, que pode ser explicado devido ao aumento da viscosidade do sangue total.<sup>8</sup> Além disso, observamos uma redução significativa do peso corporal dos animais, provavelmente devido ao aumento das condições estressantes a que foram submetidos.<sup>9</sup>

Nesse estudo, não foram observadas mudanças no funcionamento renal pela realização das dosagens bioquímicas, presumindo-se que o contraste nesta dose e tempo de tratamento não foi capaz de causar nefropatia. Alterações significativas na concentração de cloreto sérico e nenhuma alteração nas concentrações séricas de sódio e potássio podem ser reflexo de mecanismo de autorregulação renal que operam rapidamente para restabelecer o aumento da viscosidade sanguínea causada pelo contraste. O aumento da osmolaridade estimula a liberação do hormônio antidiurético (ADH) que atua rapidamente no rim restabelecendo o equilíbrio hidroeletrólítico.<sup>10</sup> Sabe-se que todo sistema orgânico possui uma reserva funcional que habitualmente não é utilizada, porém, de acordo com novas situações fisiológicas essa reserva pode modificar as habilidades renais funcionais. Os mecanismos compensatórios intra renais são elementos fundamentais na determinação de reserva renal, que são evidenciadas tanto em nefropatia aguda como crônica.<sup>11</sup>

Alterações estruturais nos túbulos renais, distúrbios funcionais tubulares e modificações na hemodinâmica renal são alguns mecanismos descritos como relevantes na patogênese causada pelos meios de contraste.<sup>12</sup> Os parâmetros histopatológicos,

como degeneração glomerular, tumefação intersticial e infiltração celular linfoplasmocitária, correlacionaram-se positiva e significativamente com os achados na literatura.

Os efeitos citotóxicos observados podem ter sido resultado do aumento da osmolaridade sanguínea pelo contraste, que ativa respostas de feedback túbuloglomerular e que acarreta vasoconstrição.<sup>13</sup> Essa vasoconstrição da arteríola aferente diminui a oferta de O<sub>2</sub> aos túbulos renais e gera hipóxia, resultando em morte celular. Além disso, o aumento da viscosidade sanguínea pode contribuir ainda mais para essa hipóxia, por reduzir a oferta de O<sub>2</sub> ao tecido renal.<sup>14</sup>

Citotoxicidade direta ou geração de radicais livres de oxigênio é um dos efeitos do contraste de alta osmolaridade, causando injúria renal.<sup>15</sup> As alterações histológicas causadas pelo contraste demonstram que esse composto possui capacidade de causar lesão nas células renais, entretanto, os danos não foram suficientes para induzir a NMC devido ao fato dos animais não possuírem nenhum dos fatores de risco para desenvolvimento do NIMC, que incluem: desidratação, diabetes mellitus, IRC preexistente, insuficiência cardíaca congestiva<sup>16</sup> e também pela dose utilizada ser a mesma utilizada na clínica, não sendo, portanto, capaz de causar nefropatia em ratos saudáveis e com funções renais preservadas.

## CONCLUSÃO

Os resultados das dosagens bioquímicas realizadas no presente estudo sugerem que não houve alterações significativas que comprometessem a função renal. Entretanto, houve alterações na histologia renal e transporte de cloreto, o que nos demonstra que o contraste pode ser lesivo ao rim, principalmente quando associado a fatores de risco pré-existentes que o potencializem.

## REFERÊNCIAS

- Persson PB. Contrast medium-induced nephropathy - editorial. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(Sup 1):i1.
- McCullough PA, Choi JP, Feghali GA, Schussler JM, Stoler RM, Vallabahn RC, et al. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2017;68(13):1878.
- Sugawara AM, Daros KA. Manual de meio de contraste em Rx. São Paulo: Centro Universitário São Camilo; 2004.
- Santos AP, Galvão AM, Tavares A, Ferreira S. Produtos de contrastes iodados. *Acta Med Port*. 2009;22(3):261-74.
- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105(19):2259-64.
- Costa JA, Vieira OM Neto, Moysés M Neto. Insuficiência renal aguda. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2003;36:307-24.
- Ultramari FT, Bueno R da, da Cunha CL, de Andrade PM, Nercolini DC, Tarastchuk JC, et al. Contrast media-induced nephropathy following diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(3):378-90.
- Wong GT, Irwin MG. Contrast-induced nephropathy. *Br J Anaesth*. 2007;99(4):474-83.
- Kalliokoski O, Jacobsen KR, Darusman HS, Henriksen T, Weimann A, Poulsen HE, et al. Mice do not habituate to metabolism cage housing-A three week study of male BALB/c mice. *PlosOne*. 2013;8(3):58460.
- Knepper MA. Molecular physiology of urinary concentrating mechanism: regulation of aquaporin water channels by vasopressin. *Am J Physiol*. 1997;272(41):F3-12.
- Douglas CR. Patofisiologia de sistema: renal. São Paulo: Robe; 2001. Capítulo 1, Homeostase renal; p. 62-7.
- Ribeiro L. Avaliação da produção de óxido nítrico em cultura de células da artéria renal de ratos expostos aos diferentes meios de contraste radiológico [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2003. 97 f.
- Santos AP, Galvão AM, Tavares A, Ferreira S. Produtos de contraste iodados. *Acta Med Port*. 2009;22:261-74.
- Andrade L, Seguro AC. Revisão/atualização em insuficiência

renal aguda: nefrotoxicidade induzida pelo radiocontraste. *J Bras Nefrol.* 1997;19(2):208-11.

15 Rudnick MR, Tumlin JA. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of contrast-induced nephropathy [Internet]. 2011 [Acesso em: 03 abr 2018]. Disponível em: [https://www.uptodate.com/](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-contrast-induced-nephropathy)

[contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-contrast-induced-nephropathy](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-contrast-induced-nephropathy)

16 Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:3-9.

**Como citar:**

Silva PL, Costa PH, Jorge AR, Silveira JA, Nogueira FA Junior, Evangelista JS, et al. Alterações histológicas e transporte de eletrólitos após administração de contraste de alta osmolaridade. *Rev Med UFC.* 2019 abr-jun;59(2):21-26.

# Hiperparatireoidismo pós-transplante em uma unidade de transplante renal do nordeste do Brasil: prevalência e aspectos clínicos

## Post-transplantation hyperparathyroidism at a kidney transplant unit from Northeast of Brazil: prevalence and clinical aspects

David Oliveira Barbosa<sup>1</sup>. Silvana Andrade Albuquerque<sup>1</sup>. Paulo César de Almeida<sup>2</sup>. Ana Clecia de Oliveira Martins<sup>3</sup>. Paula Frassinetti Castelo Branco Camurãa Fernandes<sup>1,2</sup>. Claudia Maria Costa de Oliveira<sup>1,4</sup>.

1 Hospital Universitario Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, Ceará, Brasil. 4 Centro Universitário Unichristus, Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** o hiperparatireoidismo (HPT) após o transplante renal (Tx) tem prevalência variável e impacto negativo na sobrevida do enxerto/paciente. **Objetivo:** avaliar a prevalência de HPT persistente em uma unidade de Tx renal e a correlação entre o paratormônio (PTH) e variáveis clínicas/laboratoriais. **Métodos:** foi considerado HPT persistente níveis de PTH  $\geq 100$ pg/ml após 12 meses (m) de Tx, sendo testada a correlação do PTH com tempo em diálise, creatinina, taxa de filtração glomerular, cálcio, fósforo, Hb, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). **Resultados:** analisados 68 pacientes, idade média de 43 anos, 70,6% do masculino. HPT foi observado em 88% aos 12 m e 33% aos 24 m. Houve correlação linear negativa significativa do PTH com o fósforo aos 12 m e positiva com a PAD aos 24 m e entre o tempo em diálise e o PTH pré-Tx aos 12 e 24 meses. Entre os grupos com PTH  $< 100$  pg/ml e PTH  $\geq 100$  pg/ml, foi observado diferença significativa em relação ao fósforo aos 12 m ( $p=0,040$ ); creatinina ( $p=0,018$ ) e taxa de filtração glomerular (TFG) ( $p= 0,020$ ) aos 24 m. **Conclusão:** a prevalência de HPT persistente no primeiro ano após o Tx renal foi elevada, com melhora nesta taxa após 24 meses. Foi detectada correlação significativa do PTH com o tempo em diálise, fósforo e a PAD, assim como houve uma diferença significativa entre os grupos de PTH para o fósforo aos 12 m, e creatinina e TFG aos 24 m. Estudos adicionais e com delineamento prospectivo permitirão melhor investigação do HPT pós-Tx, incluindo aspectos de prevenção, tratamento e morbimortalidade.

**Palavras-chave:** Transplante de rim. Hiperparatireoidismo. Prevalência.

### ABSTRACT

**Introduction:** Hyperparathyroidism (HPT) after renal transplant (Tx) has a variable prevalence and a negative impact on graft/patient survival. **Objective:** To evaluate the prevalence of persistent HPT in a renal Tx center and the correlation between PTH and clinical/laboratory variables. **Methods:** PTH level  $\geq 100$ pg/ml after 12 months (m) of Tx was considered as persistent HPT, and the correlation between PTH and dialysis vintage, creatinine, glomerular filtration rate, calcium, phosphorus, Hb, systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) was tested. **Results:** 68 patients were analyzed, mean age of 43 years, 70.6% were male. HPT was observed in 88% at 12 m and 33% at 24 m. There was a significant negative correlation of PTH with phosphorus at 12 m and positive with DBP at 24 m and dialysis vintage with pre-Tx PTH at 12 and 24 m. Among PTH groups  $<100$  pg/ml and  $\geq 100$ pg/ml, a significant difference was observed in relation to phosphorus at 12 m ( $p = 0.040$ ); creatinine ( $p = 0.018$ ) and glomerular filtration rate (GFR) ( $p = 0.020$ ) at 24 m. **Conclusion:** The prevalence of HPT in the first year after renal Tx was high, with an improvement after 24 m. Significant correlation of PTH with dialysis vintage, phosphorus and DBP was detected as well as a significant difference between the PTH groups for phosphorus at 12 m, creatinine and GFR at 24 m. Additional studies with prospective design will allow better investigation of post-Tx HPT, including aspects of prevention, treatment and morbimortality.

**Keywords:** Kidney transplantation. Hyperparathyroidism. Prevalence.

**Autor correspondente:** David Oliveira Barbosa, Rua José Vilar, 261, Meireles, Fortaleza, Ceará. CEP: 60450-060. Telefone: +55 88 99419-6565. E-mail: davidobarbosa@yahoo.com.br

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 17 Abr 2018; Revisado em: 23 Jul 2018; Aceito em: 14 Set 2018.

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida como anormalidade na estrutura ou função dos rins com duração de pelo menos 3 meses, expressada por danos renais com ou sem diminuição da taxa de filtração glomerular para menos de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.<sup>1</sup>

Os pacientes portadores de DRC podem apresentar complicações de acordo com a taxa de filtração glomerular, entre elas hipertensão arterial, anemia, alteração do metabolismo mineral e ósseo, acidose metabólica, dislipidemia, dentre outros.<sup>2</sup>

A doença mineral e óssea contempla desde simples alterações no cálcio sérico até doença óssea histologicamente documentada, fraturas e calcificações extraesqueléticas. A fisiopatologia da doença óssea na DRC é explicada pela retenção do fósforo, deficiência de calcitriol, aumento dos níveis de paratormônio (PTH) e fator de crescimento fibroblástico (FGF)-23.<sup>3</sup>

A retenção de fósforo é inicialmente compensada pelo aumento da secreção do fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23) e do PTH.<sup>4</sup> A deficiência de calcitriol acarreta hipocalcemia pela menor absorção intestinal de cálcio que, através de um mecanismo indireto, estimula a produção de PTH. Discreta queda dos níveis circulantes de cálcio é suficiente para aumentar a secreção de PTH em 200% a 300%.<sup>5</sup> Também, de maneira direta, a deficiência de calcitriol aumenta a secreção de PTH pela diminuição da ativação dos receptores de vitamina D (VDR), cuja expressão nas glândulas paratireoides já se encontra diminuída na DRC.<sup>6</sup> A hiperfosfatemia, a hipercalcemia e as alterações do PTH são fatores de risco potencialmente modificáveis relacionados à calcificação vascular, mortalidade geral e cardiovascular nos pacientes em diálise.<sup>7</sup>

O transplante renal é tratamento de escolha em pacientes com DRC, porque corrige muitas das alterações resultantes da uremia, além de resultar em melhora significativa da qualidade de vida e da sobrevida do paciente.<sup>8</sup>

Entretanto, a doença óssea pós-transplante é uma complicação que piora a qualidade de vida do receptor de transplante renal (Tx), aumentando o risco de perda óssea e fraturas. Tem sido demonstrado que esta perda é significativa no primeiro ano após o transplante (4-12%) e que a massa óssea é recuperada ou estabiliza após o segundo ano.<sup>9</sup> As causas para doença óssea em pacientes com rim transplantado são osteodistrofia renal pré-transplante, glicocorticoides, inibidores da caucineurina, hiperparatireoidismo persistente, e deficiências de cálcio e vitamina D.<sup>10</sup>

A persistência do hiperparatireoidismo tem sido relatada em 10% a 66% dos receptores de transplante renal.<sup>11</sup> e está associado a aumento da mortalidade e diminuição da sobrevivência do enxerto. Nos transplantados, o quadro clínico é semelhante ao hiperparatireoidismo primário que se caracteriza por hipercalcemia e hipofosfatemia.<sup>12</sup> Isto ocorre, por causa das mudanças estruturais na paratireoide, como hiperplasia e formação de adenoma, apesar da remoção dos estímulos iniciais para hiperparatireoidismo.<sup>13</sup>

O cálcio sérico, fosfatase alcalina, e os níveis de PTH no momento do transplante, assim como maior tempo de hemodiálise e função do enxerto, são os fatores de risco mais importantes para hiperparatireoidismo persistente.<sup>14</sup> Baixos níveis séricos de 25-OH-vitamina D no pós-transplante renal também pode contribuir.<sup>15</sup>

O presente estudo teve por objetivos avaliar a prevalência de hiperparatireoidismo (HPT) persistente em uma população de receptores de Tx de um hospital universitário.

## MÉTODOS

Foram avaliados, em um estudo retrospectivo, os receptores submetidos a transplante renal no ano de 2013 em um hospital universitário da região Nordeste do Brasil. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Walter Cantídio sob o número 2.100.226, CAAE 39798214.9.0000.5045. Foram objetivos do presente estudo estudar a evolução do PTH nos primeiros 24 meses pós-Tx e determinar a prevalência de hiperparatireoidismo persistente neste período, bem como avaliar a correlação entre o PTH e variáveis clínicas e laboratoriais, entre elas o tempo em diálise, a função renal nos primeiros 24 meses de Tx, os níveis de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), o cálcio, o fósforo e a hemoglobina (Hb), entre outros. Foi considerado hiperparatireoidismo persistente pós-transplante a presença de níveis de PTH > 100pg/ml após 12 meses de transplante, associado ou não à hipercalcemia.<sup>16,17</sup> A literatura não traz uma definição uniforme para hiperparatireoidismo persistente pós-tx renal, sendo variável tanto o ponto de corte do PTH quanto o tempo após o Tx em que este PTH está elevado.<sup>16-20</sup>

Foram pesquisadas as seguintes variáveis clínicas: idade e gênero do receptor, doença renal primária, tempo em diálise, tipo de doador (vivo ou falecido), idade e gênero do doador, imunossupressão de indução e manutenção, PAS e PAD aos 12 e 24 meses pós-Tx. Foram avaliados os níveis séricos de Hb, creatinina, taxa de filtração glomerular (TFG) estimada com a equação CKD-EPI,<sup>21</sup> cálcio, fósforo e PTH pré-Tx e aos, 3, 6, 12 e 24 meses pós-Tx.

## RESULTADOS

No ano de 2013, foram realizados 116 transplantes no centro em estudo. Foram incluídos no estudo 68 pacientes, com dosagem de PTH pré e pós-Tx aos 12 e 24 meses, com idade média de 43 anos, sendo 70,6% do sexo masculino. A mediana do tempo em diálise antes do transplante foi de 33 meses e a doença renal primária mais prevalente foi a causa indeterminada. Na Tabela 1, encontramos as características demográficas da população em estudo e na Tabela 2, os resultados das variáveis laboratoriais pós-Tx no período do estudo. A mediana do PTH pré-Tx foi de 287,5 pg/ml (variação de 33 a 1938 pg/ml), sendo que 23,5% dos pacientes apresentavam hipercalcemia no pré-Tx.

Observa-se uma redução dos níveis de PTH ao longo do tempo pós-Tx, conforme demonstrado no Gráfico 1. De acordo com a definição utilizada no estudo, HPT persistente pós-Tx foi observado em 88% dos pacientes aos 12 meses pós-Tx e em 33% dos pacientes aos 24 meses. A presença de hipercalcemia definida como cálcio sérico >10,2 mg/dl foi observada em 58,5% e 47% dos pacientes aos 12 e 24 meses pós-Tx, respectivamente. Entre os pacientes com HPT persistente aos 12 e 24 meses, a prevalência de hipercalcemia foi de 58,3% e 61,9%, respectivamente.

Foi testada a correlação linear do PTH aos 12 meses com os níveis de cálcio, fósforo, Hb, creatinina, TFG, PAS e PAD aos 12 meses, e observou-se uma correlação inversa significativa com os níveis de fósforo ( $r = -0,407$ ;  $p = 0,001$ ) e uma tendência a correlação positiva com os níveis de cálcio ( $r = 0,216$ ;  $p = 0,097$ ).

A correlação linear do PTH aos 24 meses com os níveis de cálcio, fosforo, Hb, creatinina, TGF, PAS e PAD aos 24 meses

também foi pesquisada e observou-se uma correlação positiva significativa somente com os níveis de PAD ( $r = 0,298$ ;  $p = 0,04$ ).

Houve uma correlação linear positiva significativa entre o tempo de diálise e o PTH pré-Tx, aos 12 e 24 meses ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,021$ ;  $r = 0,441$ ,  $p = 0,000$ ;  $r = 0,395$ ,  $p = 0,006$ , respectivamente). Da mesma forma, o PTH pré-Tx correlacionou-se significativamente com o PTH pós-TX aos 12 e 24 meses ( $r = 0,477$ ;  $p = 0,000$ ;  $r = 0,372$ ,  $p = 0,009$ ).

Quando foi realizado a comparação das médias das variáveis do estudo (cálcio, fósforo, Hb, creatinina, TFG, PAS e PAD) entre os grupos com PTH inferior a 100 pg/ml (Grupo 1) e PTH  $\geq$  100 pg/ml (Grupo 2) aos 12 e aos 24 meses, foi observado diferença estatisticamente significante somente em relação ao fósforo aos 12 meses ( $4,01 \pm 0,33$  vs  $3,56 \pm 0,59$  mg/dl;  $p = 0,040$ ); e à creatinina ( $1,08 \pm 0,28$  vs  $1,65 \pm 1,25$  mg/dl;  $p = 0,018$ ) e TFG ( $76,2 \pm 20,2$  vs  $60,0 \pm 25,07$  ml/min;  $p = 0,020$ ) aos 24 meses.

**Tabela 1.** Características demográficas da população em estudo.

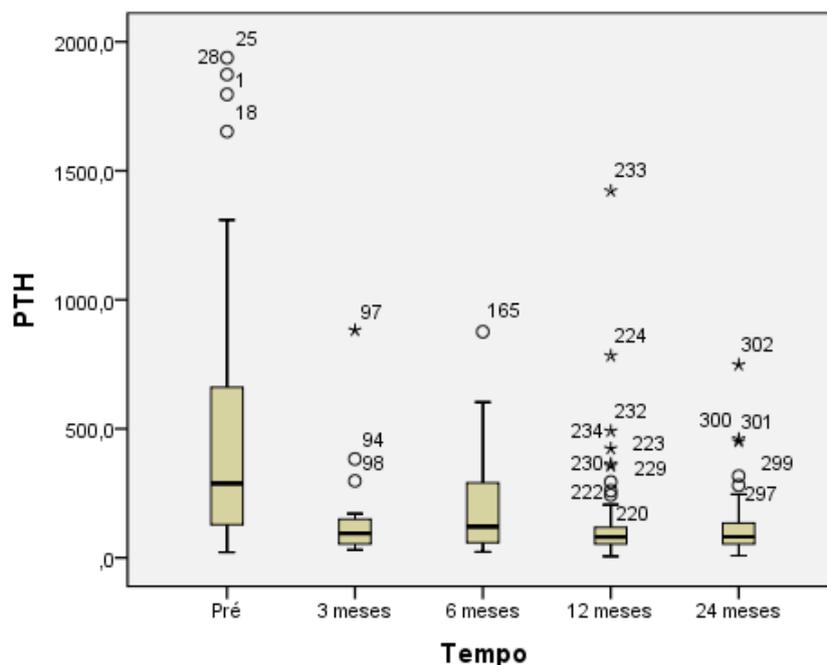
Variável	Receptor (n = 68)	
Idade	43,18 $\pm$ 14,03 anos	Variação: 14-78
Gênero	Masc: 48 (70,6%)	Fem: 20 (29,4 %)
Tempo em diálise	Mediana: 33 meses	
Doença renal primária	Glomerulonefrites: 19 Indeterminada: 27	Hipertensão: 9 Nefropatia diabética: 5 Outras: 8
Imunossupressão indução	Timoglobulina: 62 (91%)	Basiliximab: 6 (9%)
Imunossupressão manutenção	TAC+MYF: 23 (33,8%)	TAC+MYF+PRED: 45 (66,2%)
Variável	Doador (n = 68)	
Idade	31,8 $\pm$ 14,5 anos	Variação: 9-69
Gênero	Masc: 34 (50 %)	Fem: 34 (50 %)
Tipo de doador	Vivo: 1 (1,5%)	Falecido: 67 (98,5%)

**Tabela 2.** Variáveis laboratoriais/clínicas da população em estudo no período de seguimento pós-transplante.

Variável	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP
	Pre-Tx	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses
Cálcio	9,47 $\pm$ 1,00	10,26 $\pm$ 1,07	10,26 $\pm$ 1,07	10,43 $\pm$ 0,90	10,39 $\pm$ 1,08
Fósforo	5,58 $\pm$ 1,68	3,39 $\pm$ 0,80	3,54 $\pm$ 0,80	3,61 $\pm$ 0,59	3,29 $\pm$ 0,62
Hb	NA	12,44 $\pm$ 1,74	13,11 $\pm$ 3,96	13,55 $\pm$ 2,31	13,76 $\pm$ 1,98
Creat	NA	1,21 $\pm$ 0,43	1,19 $\pm$ 0,61	1,11 $\pm$ 0,36	1,26 $\pm$ 0,70
TFG	NA	70,98 $\pm$ 23,42	74,17 $\pm$ 22,78	76,14 $\pm$ 22,16	71,04 $\pm$ 22,22
PAS	NA	128,1 $\pm$ 19,08	131 $\pm$ 19,62	132,1 $\pm$ 17,63	131,2 $\pm$ 21,92
PAD	NA	72 $\pm$ 12,83	75,07 $\pm$ 9,85	79,10 $\pm$ 9,79	77,29 $\pm$ 11,49
Variável	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
PTH (pg/ml)	287,5	94,5	121	80,5	81,5

Hb: hemoglobina; Creat: creatinina; TFG: taxa de filtração glomerular; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

**Gráfico 1.** Média e variações do PTH conforme tempo de transplante renal na população em estudo.



## DISCUSSÃO

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) acomete aproximadamente 45% dos pacientes em diálise e pode persistir após o transplante em 25%-50% deles, mesmo com o enxerto funcionando adequadamente.<sup>22</sup> Indivíduos em diálise que apresentam hiperplasia nodular são pouco responsivos ao tratamento do HPT secundário e podem evoluir para HPT terciário pós-Tx. É bem estabelecido o conceito de persistência de HPT ou HPT terciário, em que há uma elevação persistente dos níveis séricos de PTH após um HPT secundário prolongado, acompanhado ou não de hipercalcemia.<sup>23</sup> Entretanto, alguns autores reservam o termo HPT persistente para designar um HPT secundário que persiste mesmo após transplante renal com sucesso (HPT persistente).

No presente estudo, foi constatado persistência do hiperparatireoidismo em 88% dos pacientes aos 12 meses pós-Tx e em 33% dos pacientes aos 24 meses. Comparando com

outros estudos previamente publicados<sup>16,18-20,24,25</sup> (Tabela 3), observamos uma prevalência mais elevada em nossa população.

Foi ainda observada uma correlação dos níveis mais elevados de PTH com níveis mais baixos de fósforo em 12 meses. Considerando que a taxa de excreção do fosfato é grosseiramente proporcional ao ritmo de filtração glomerular e, considerando que houve melhora na média no ritmo de filtração glomerular ao longo do seguimento pós-transplante em 24 meses, é esperada a melhora nos níveis de fósforo. A hipofosfatemia pós-transplante renal está associada a vários fatores, entre eles, a reduzida absorção intestinal do fósforo e a perda urinária, e esse fato é decorrente da relativa deficiência de calcitriol, uso de corticoesteroides, ciclosporinas, além do efeito fosfático do paratormônio.<sup>26</sup> Considerando que os inibidores de calcineurina retardam a melhora dos níveis de calcitriol e que boa parte dos pacientes fez uso de corticoesteroides, esses fatores também podem ter contribuído para queda dos níveis de fósforo no primeiro ano.

**Tabela 3.** Prevalência de hiperparatireoidismo pós-transplante em estudos da literatura.

Autor	Ano	N	% HPT pos-Tx	% PTX	Limite do PTH considerado HPT
Nakai et al. (18)	2017	86	9 (10,4%)	6 (6,9%)	> 65 pg/mL com 12 meses pós-Tx
Lou et al. (19)	2016	2039	618 (30,3%)	41(6,6%)	> 72 pg/mL com 9-12 meses pós- Tx
Al-moasseb,Aitken (20)	2016	216	71 (32,9%)	NA	> 70,2 pg/mL com 13 semanas
Yamamoto et al. (24)	2016	520	54( 10,4%)	31(5%)	NA
Amin et al. (25)	2016	679	89 (13,1%)	NA	NA
Gomes et al. (16)	2016	41	20 (48,7%)	NA	≥ 100 pg/ml

NA: não avaliado; PTX: paratireoidectomia.

Entretanto, aos 24 meses, não houve mais uma diferença significativa no fósforo, provavelmente porque a TFG foi menor no grupo com PTH elevado em relação ao grupo com PTH normal, reduzindo assim o efeito fosfatúrico do PTH. Múltiplos fatores podem interferir na função renal no pós-transplante, como toxicidade de inibidores de calcineurina, rejeição aguda e crônica, não aderência, infecções, entre outros.<sup>27</sup> Além disto, pode haver uma contribuição do PTH persistentemente elevado aos 24 meses pós-Tx na piora da função renal ao longo do transplante renal, visto que hipercalcemia em transplantados pode se associar a nefrocalcinose e, também, efeitos nos vasos sanguíneos que suprem o enxerto, podendo causar aumento da resistência vascular.<sup>4</sup>

Os autores detectaram ainda no estudo uma correlação positiva significativa do PTH aos 24 meses com os níveis de PAD. O paratormônio é um fator permissivo para a fibrose cardíaca intersticial, além de estar associado à calcificação miocárdica, valvar cardíaca, pulmonar e vascular.<sup>28</sup> Um alinhamento anormal dos miócitos, associado à taxa de fibroblastos nos miócitos, ocorre subsequentemente, o que pode levar à interdigitação anormal na sístole e à limitação do deslizamento durante a diástole. Os efeitos clínicos predominantes parecem se relacionar com a disfunção diastólica e ocorrer quando a mudança fibrótica induz uma reabsorção mais lenta de cálcio pelo retículo sarcoplásmico, resultando em uma fase de relaxamento retardada do ciclo cardíaco.<sup>29</sup> Diante do exposto, podemos correlacionar a melhora do PTH com a melhora da PAD neste estudo, visto que esta se relaciona à pressão diastólica cardíaca.

Com a restauração da função renal, os níveis de PTH têm uma queda de 50% entre os 3-6 meses após o transplante, porém, a persistência de níveis elevados de PTH em alguns pacientes pode relacionar-se com o tempo da diálise e com a gravidade do hiperparatireoidismo secundário antes do transplante.<sup>30</sup> Considerando a mediana do tempo em diálise (33 meses) no presente estudo, é possível que o retardo da melhora dos níveis de PTH esteja relacionado com este tempo de diálise antes da realização Tx. Outra possível causa de secreção aumentada do PTH é a disfunção do enxerto que leva ao desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário “de novo”, estando relacionado à taxa de filtração glomerular entre 40-50 ml/min.<sup>30</sup> No presente estudo, os pacientes com HPT pós-Tx aos 24 meses tinham uma TFG média inferior aos pacientes sem HPT pós-tx.

A hipovitaminose D é também descrita como causa de níveis elevados do PTH pós-Tx,<sup>30</sup> entretanto, não foi possível testar o impacto da deficiência de vitamina D no HPT persistente no presente estudo, por não termos esta dosagem rotineira

## REFERÊNCIAS

1. Vassaloti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney: a position statement from the Nacional kidney foundation. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(2):169-80.
2. Granata A, Clementi A, Virzi GM, Brocca A, de Cal M, Scarfia VR, et al. Cardiorenal syndrome type 4: from chronic kidney disease to cardiovascular impairment. *Eur J Inter Med.* 2016;30:1-6

no centro em estudo. A recuperação da função renal pode contribuir para melhorar, e às vezes normalizar os níveis de calcitriol, porém, esse processo pode ser mais prolongado devido à terapia imunossupressora, especialmente ao inibidor de calcineurina (diminui o fluxo glomerular) e/ou aos corticosteroides (diminuem a atividade da 1- $\alpha$ -hidroxilase e aumentam a síntese das enzimas envolvidas no catabolismo da 25-hidroxivitamina D).<sup>31,32</sup> O tempo de hemodiálise mais elevado dos pacientes do estudo pode ter influenciado na melhora mais tardia dos níveis de PTH. O uso de inibidor de calcineurina em todos os pacientes, que contribui para prolongar o tempo da melhora dos níveis de calcitriol, pode também ter tido uma participação.

## CONCLUSÃO

No presente estudo, observou-se uma prevalência elevada de hiperparatireoidismo persistente no primeiro ano após o Tx renal, bem como uma melhora nesta taxa aos 24 meses pós-transplante. Foi ainda detectada uma correlação negativa significativa dos níveis de PTH com o fósforo aos 12 meses e positiva com a PAD aos 24 meses. Entre os grupos com PTH inferior a 100 pg/ml e maior ou igual a 100 pg/ml aos 12 e aos 24 meses, foi observado diferença significante somente em relação ao fósforo aos 12 meses, e creatinina e TFG aos 24 meses.

O presente estudo apresenta algumas limitações, por tratar-se de estudo retrospectivo, com pequeno número de pacientes, e com falta de dados de alguns pacientes, principalmente a medida dos níveis de PTH no terceiro e no sexto mês após o transplante e a dosagem de vitamina D. Em estudo prévio do mesmo grupo, que avaliou a prevalência e estadiamento de doença renal crônica (DRC) em receptores de Tx renal, bem como a presença de complicações associadas à DRC, a prevalência de HPT pós-Tx nos vários estágios de DRC não pôde ser avaliada porque somente 10% dos pacientes tinham resultado de exames de PTH nos últimos 12 meses de seguimento, o que traduz uma falha no manuseio dos pacientes no pós-Tx renal,<sup>33</sup> uma vez que o HPT pós-Tx tem consequências importantes na doença óssea e na morbimortalidade dos receptores. É necessário, portanto, uma maior ênfase na detecção precoce e manuseio desta complicação após o transplante.

Estudos adicionais com a inclusão de maior número de pacientes no centro em estudo, e com delineamento prospectivo, permitirão uma melhor investigação do HPT pós-Tx, incluindo aspectos de prevenção e tratamento desta condição, bem como seu impacto na morbimortalidade dos pacientes.

3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;113:S1-130.
4. Pihlstrøm H, Dahle DO, Mjøen G, Pilz S, März W, Abedini S, et al.

Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation*. 2015;99(2):351-9.

5. Paula FJ, Lanna CM, Shuhama T, Foss MC. Effect of metabolic control on parathyroid hormone secretion in diabetic patients. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(9):1139-45.

6. Keller E, Moravec CS, Bond M. Altered subcellular Ca<sup>2+</sup> regulation in papillary muscles from cardiomyopathic hamster hearts. *Am J Physiol*. 1995;268(5 Pt 2):H1875-83.

7. Block GA, Port FK. Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2003;16(2):140-7.

8. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(11):2135-41.

9. Falkiewicz K, Boratynska M, Zmonarski SC, Milewicz A, Patrzalek D, Biecek P, et al. Evolution of bone disease at 2 years after transplantation: a single-center study. *Transplant Proc*. 2009;41(8):3063-6.

10. Heaf JG. Bone disease after renal transplantation. *Transplantation*. 2003;75(3):315-25.

11. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol*. 2013;33(2):191-203.

12. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(5):1281-7.

13. Julian BA, Quarles LD, Niemann KM. Musculoskeletal complications after renal transplantation: pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis*. 1992;19(2):99-120.

14. Torres A, Rodriguez AP, Concepcion MT, Garcia S, Rufino M, Martín B, et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(Suppl 3):94-7.

15. Lobo PI, Cortez MS, Stevenson W, Pruett TL. Normocalcemic hyperparathyroidism associated with relatively low 1:25 vitamin D levels postrenal transplant can be successfully treated with oral calcitriol. *Clin Transplant*. 1995;9(4):277-81.

16. Gomes LK, Custódio MR, Contieri FL, Riella MC, Nascimento MM. Alterações do metabolismo mineral e ósseo após um ano de transplante renal. *J Bras Nefrol*. 2016;38(3):282-7.

17. Matuszkiewicz-Rowińska J. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120(7-8):300-6.

18. Nakai K, Fujii H, Ishimura T, Fujisawa M, Nishi S. Incidence and risk factors of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2017;49(1):53-6.

19. Lou I, Schneider DF, Levenson G, Foley D, Sippel R, Chen H. Parathyroidectomy is underutilized in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery*. 2016;159(1):172-80.

20. Al-moasseb Z, Aitken E. Natural history of serum calcium and parathyroid hormone following renal transplantation. *Transplant Proc*. 2016;48(10):3285-91.

21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.

22. Lehmann G, Ott U, Stein G, Steiner T, Wolf G. Renal osteodystrophy after successful renal transplantation: a histomorphometric analysis in 57 patients. *Transplant Proc*. 2007;39(10):3153-8.

23. Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):64-8.

24. Amin T, Coates PT, Barbara J, Hakendorf P, Kari N. Prevalence of hypercalcaemia in a renal transplant population: a single centre study. *Int J Nephrol*. 2016;7126290.

25. Yamamoto T, Tominaga Y, Okada M, Hiramitsu T, Tsujita M, Goto N, et al. Characteristics of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *World J Surg*. 2016;40(3):600-6.

26. Lima SM, Lobão RS, Pestana JO, Draibe SA, Carvalho AB. Revisão: hiperparatireoidismo pós-transplante renal. *J Bras Nefrol*. 2002;24(4):187-93.

27. Gourishankar S, Leduc R, Connet J, Cecka JM, Cosio F, Fieberg A, et al. Pathological and clinical characterization of the 'troubled transplant': data from the DeKAF study. *Am J transplant*. 2010;10(2):324-30.

28. Martin LC. Alterações do ventrículo esquerdo e suas inter-relações com a monitorização ambulatorial de pressão arterial em pacientes tratados por hemodiálise crônica [Tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista; 2004. 130 f.

29. Weber KT. Cardiac interstitium in heart disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(7):1637-52.

30. Gueiros AP, Neves CL, Sampaio EA, Custódio MR. Distúrbio mineral e ósseo após transplante renal. *J Bras Nefrol*. 2011;33(2):189-247.

31. Sato T, Fukagawa M, Uchida K, Katayama A, Nagasaka T, Matsuoka S, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis after renal transplantation: the role of fibroblast growth factor 23 and cyclosporine. *Clin transplant*. 2009;23(3):368-74.

32. Dhawan P, Christakos S. Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase(24(OH)ase) transcription by glucocorticoids: cooperative effects of the glucocorticoid receptor, c/EPB beta, and vitamin D receptor on 24(OH)ase transcription. *J cell biochem*. 2010;110(6):1314-23.

33. Oliveira CM, Mota MU, Mota RS, Nóbrega JO, Melo DS, Vieira AS, et al. Prevalence and staging of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2009;23(5):628-36.

#### Como citar:

Barbosa DO, Albuquerque SA, Almeida PC, Martins AC, Fernandes PF, Oliveira CM. Hiperparatireoidismo pós-transplante em uma unidade de transplante renal do nordeste do Brasil: prevalência e aspectos clínicos. *Rev Med UFC*. 2019 abr-jun;59(2):27-32.

# Food allergy: is desensitization an effective treatment strategy in patients with peanut allergy?

## Alergia alimentar: é a dessensibilização uma estratégia de tratamento efetiva em pacientes com alergia ao amendoim?

André Leonardo Nogueira Farias<sup>1</sup>. Humberto Farias Castelo Branco Junior<sup>2</sup>. Halisson Caio Freitas Castelo Branco<sup>3</sup>.

1 Universidade de Liverpool (UoL), Liverpool, Reino Unido, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Centro Universitário Christus (Unichristus), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Universidade de Fortaleza (Unifor), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### ABSTRACT

**Background:** Adverse reactions to foods are divided in two main groups: food intolerance (non-immune process) and food allergies (immune-mediated process). The food allergy (FA) is a common and on rise condition in population. Although there is possibility of preventive or symptomatic relief through use of antihistamines and corticosteroids, it lacks full cure. Heretofore, it was believed that the only really effective treatment against this condition would be complete allergen restriction. **Aim:** To review the immune mechanisms related with food allergy and propose a new therapeutic technic called desensitization. **Methods:** Non-systematic review. **Findings:** FA is more common in children and in patients with other allergic conditions. Allergies related to peanut/milk/egg/fish/crustacean shellfish are more common and permanent. FA is a complex and multifactorial process, which mixes genetic and environmental factors. **Conclusion:** Food allergy is a health problem worldwide. Scientists still need a better understand of the immune mechanisms involved in the food allergy pathogenesis & in the human susceptibility to allergens. Therefore, scientists will need to improve definitive therapeutic modalities to avoid dramatic outcomes.

**Keywords:** Immune system diseases. Anaphylaxis. Food hypersensitivity. Peanut hypersensitivity.

### RESUMO

**Introdução:** as reações adversas aos alimentos são divididas em dois grupos principais: intolerância alimentar (processo não imune) e alergias alimentares (processo imunomediado). A alergia alimentar é uma condição comum e crescente na população. Embora exista uma possibilidade de alívio preventivo ou sintomático através do uso de anti-histamínicos e corticosteróides, não possui cura completa. Até agora, acreditava-se que o único tratamento realmente eficaz contra esta condição seria uma restrição completa dos alérgenos. **Objetivo:** Revisar os mecanismos imunológicos relacionados com a alergia alimentar e propor uma nova técnica terapêutica chamada dessensibilização. **Métodos:** revisão não sistemática. **Resultados:** Patologia mais comum em crianças e em pacientes com outras condições alérgicas. As alergias relacionadas ao amendoim/leite/ovo/peixe/crustáceos são mais comuns e permanentes. A alergia alimentar é um processo complexo e multifatorial, que mistura fatores genéticos e ambientais. **Conclusão:** A alergia alimentar é um problema de saúde em todo o mundo. Os cientistas ainda precisam de uma melhor compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da alergia alimentar e na susceptibilidade humana aos alérgenos. Portanto, os cientistas precisarão melhorar as modalidades terapêuticas definitivas para evitar desfechos dramáticos.

**Palavras-chave:** Doenças imunológicas. Anafilaxia. Alergia a alimentos. Hipersensibilidade a amendoim.

**Corresponding author:** André Leonardo Nogueira Farias, Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Rua Monsenhor Furtado, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60441-750. Phone: +55 85 3366-8864. E-mail: andrefarias382@gmail.com

**Conflict of interests:** The authors have no conflicts of interest to declare.

Received: 29 Sep 2017; Revised: 18 May 2018; Accepted: 27 May 2018.

## INTRODUCTION

### Definition of food allergy

Adverse reactions to foods are represented for any abnormal reaction to food intake or food additives. They can be classified as toxic or nontoxic. Toxic reactions depend more on ingested substance or pharmacological properties of certain substances in food, while non-toxic reactions depend more on individual susceptibility. Non-toxic reactions are classified in non-immune mediated (food intolerance) or immune mediated reactions (food hypersensitivity and food allergy). Despite this didactic classification, symptoms of various adverse reactions to food are very similar to each other and can be mutually confused.<sup>1-3</sup>

According to the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), food allergy (FA) is defined as an adverse health effect arising from a specific immune response that occurs reproducibly on exposure to a given food. Food allergy can also be defined as a term used to describe adverse reactions to foods, dependent of immune mechanisms, IgE-mediated or non-IgE mediated. Therefore, food allergy implies an immunological mechanism underlying clinical symptoms expressed by patient.<sup>4,6</sup>

### Classification of food allergy

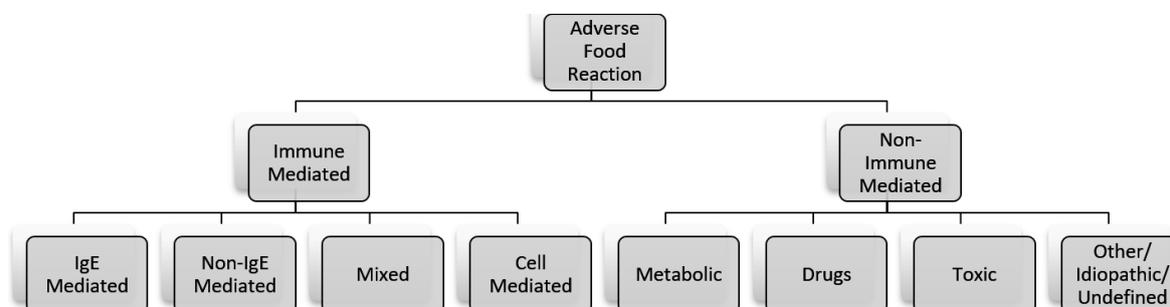
Hypersensitivity reactions to foods are classified according to immunological mechanism involved<sup>7-9</sup> – (Figure 01):

a) IgE-mediated reactions: result of sensitization to food allergens with formation of specific IgE antibodies, which binds receptors of mast cells and basophils. Next contacts to this same food and its connection with two molecules of IgE determine release of vasoactive mediators in neighbourhood that induce clinical manifestations of immediate hypersensitivity. Examples of common manifestations: skin reactions (dermatitis atopic, urticaria, angioedema), gastrointestinal (edema and itching of lips, tongue, or palate, vomiting and diarrhea), respiratory (asthma, rhinitis) and systemic reactions (anaphylaxis with hypotension and shock).

b) non IgE-mediated reactions: include cytotoxic reactions, immune complexes reactions and hypersensitive reactions mediated by cells. This group is represented by proctitis, enteropathy and enterocolitis induced by food protein.

c) mixed reactions (IgE-mediated and cell-mediated): this group includes manifestations of IgE mediated mechanisms, with participation of T lymphocytes and pro-inflammatory cytokines. Clinical examples: eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastritis, eosinophilic gastroenteritis, atopic dermatitis, asthma and hemosiderosis.

**Figure 1.** Classification of adverse reactions to foods.



## Discussion

### Epidemiology

It is generally agreed in literature that food allergy is a common and on rise condition in population, especially in developed countries, although real reason for this is still uncertain (maybe consequence of hygiene hypothesis). Scientists estimate that about a quarter of population will have an adverse reaction to food during their lifetime. Therefore, this is a very important theme in immunology.

According to most sources studied in this essay, food allergy is a difficult condition to measure because of three main points: there is a plenty amount of foods reported to cause

food allergy, but most prevalence studies have focused on only the most common food; incidence and prevalence of FA may have changed overtime, and many studies have indeed suggested a true rise in prevalence over time; studies of FA incidence, prevalence and natural history are difficult to compare because of inconsistencies and deficiencies in study design and variations in definition of FA.

Despite difficulties in study of food allergy, there are some agreement points in articles. First, FA is more common in children (6-8%) than in adult (3-4%). Second, food allergies are more common in patients with other allergic conditions (atopic dermatitis, asthma) than in general population. Third, food allergy is overrated, since a large portion of patients have symptoms, but in their sensitization tests they are negative.

There are two major studies on topic of food allergy that are basis for most of epidemiology texts in this matter: meta-analysis by Rona et al., and systematic review by Zuidmeer et al., the first one talks about prevalence of allergy to peanut/milk/egg/fish/crustacean shellfish, while the second one talks about prevalence of allergy to fruits/vegetables/non-peanut legumes/tree nuts/wheat/soy. Comparison between these two studies show that allergies related to peanut/milk/egg/fish/crustacean shellfish are more common. Furthermore, it is interesting to note that allergies related to milk/wheat/egg/soy are temporary, while allergies related to peanut/nut/crustacean shellfish are permanent.<sup>10,11</sup>

#### *Risk factors*

FA is a complex and multifactorial process, which mixes genetic and environmental factors. There are three main risk factors to FA: genetic inheritance, diet and gastrointestinal microbiota. Genetic inheritance is represented by positive familiar history of allergenic processes or presence of allergenic conditions. Diet is represented by four main points: exclusive breastfeeding until six months, diet of pregnant/nursing mother, age of introduction of solid foods/allergens and age of exposure to airborne allergens.

Severity of allergenic reactions to foods are multifactorial, variable and cannot be accurately predicted by degree of severity of past reactions or by level of IgE or size of skin prick test (SPT) wheal. Amount ingested, food form, co-ingestion of other foods, age of patient, degree of sensitization at time of ingestion, rapidity of absorption are some of the factors involved in severity of allergenic processes.<sup>4-6</sup>

#### *Structure and physiology of IgE*

In human body there are several antibodies which are classified in different groups called immunoglobulins. There are 5 main immunoglobulins (Ig): IgA, IgG, IgM, IgD and IgE. Each Ig has its own properties, structure and function.

IgE structure is quite simple. It exists as a basic monomer and has an extra domain in constant region (CH4). It has an epsilon heavy chain, which consists of 5 domains. IgE has a Mr 190,000 and it has lowest serum concentrations of 0.0003 mg/ml between immunoglobulins. The IgE main function is to bind to Fc receptors of mast cells and basophils and contact with antigens subsequently leading to the release of pro-inflammatory agents that result in allergenic symptoms. IgE also acts in parasitic helminthic diseases, once its serum levels rise in parasitic diseases. In parasitic helminthic disease, eosinophils bind to IgE-coated helminthic which results in killing the parasite. It is also important to notice that IgE does not fix complement.<sup>7-9,12,13</sup>

#### *Immune mechanism of food allergy*

Immune mechanisms that lead to development of adverse reactions to foods still need to be clarified in many aspects; however, there are some points that are already consensus in literature.

Initially, it is important to divide adverse reactions to foods in two main groups: food intolerance (non-immune process) and food allergies (immune-mediated process). Food allergies are subdivided into IgE-mediated reactions (atopic) or non-IgE-mediated reactions. Allergic reactions to food, as mentioned above, are divided in IgE-mediated or non-IgE mediated. First one occurs in few minutes and it is related to Th2 response. The second one occurs in hours or days and it is related to Th1 immune response. Moreover, according to Geel and Coombs classification, IgE-mediated reactions are called type I (immediate) and are clinically related to anaphylaxis/angioedema/urticaria, while non-IgE mediated reactions are called type IV (delayed or cell-mediated) and are clinically related to contact dermatitis.

Before starting this discussion, we need to review two important concepts: allergenicity versus antigenicity. Allergenicity consists in interaction between antigen and antibody, while antigenicity relates on abnormal immune response that causes clinical symptoms.

The gastro intestinal tract is the largest body surface area in contact with external environment (approximately 250 square meters). Therefore, it is an easy target for pathogenic microorganisms and allergens. Proof of this is that during our life we come in contact with about 2-3 tons of food, possible triggers of allergic reactions.

To prevent development of immune responses to any antigens in contact with mucosa of gastric tract, the body has developed specific and non-specific defense mechanisms. Non-specific defense mechanisms are: mechanical barrier (intestinal epithelium), intestinal microflora, biliary and pancreatic secretions and gastric tract motility. Specific mechanisms are: GALT system (gastrointestinal associated lymphoid tissue) and secretory immunoglobulin A (SIgA).

GALT system is a major constituent of lymph tissue in body. This consists of small sites distributed along digestive tract. GALT main function is regulate mucosal immunity, distinguishing pathogens from commensal microorganisms and food antigens. The GALT comprises Peyer's patches, mesenteric lymph nodes, LP and epithelium. Whose primary cells are B-lymphocytes, T lymphocytes, dendritic cells and special cells ("microfold," Paneth cells and intraepithelial lymphocytes).

IgA is an immunoglobulin found as a monomer that has Mr 160,000 and it represents 10% of normal serum Ig. Secretory IgA (SIgA) is the first line of defense in the interface between external and internal environment. It is comprised of two IgA molecules associated with a "J" chain and it is present in secretions (tears, colostrum and gut, for example). Their functions are: inhibit bacterial adherence, neutralize toxins/viruses, and prevent penetration of food antigens in epithelial barrier.

Before explaining molecular mechanisms involved in food allergy, it is necessary to address three basic concepts: gut barrier, oral tolerance induction and food allergens. Gut barrier

(largest surface area of human body) is a single-cell layer of columnar intestinal epithelial cells that separates internal (sterile) and external environment, which its main functions are process ingested food and preventing penetration of harmful pathogens into body.

Oral tolerance induction is mediated by regulatory T cells: Th3 (CD4+) – produces TGF $\beta$ , Tr1 (CD4+) – produces IL-10, CD4+CD25+ Treg, CD8+ suppressor T cells and  $\gamma\delta$ T cells. In healthy people after antigen presentation by dendritic cells (antigen presenting cells) in mesenteric lymph nodes, induction of Treg cells occurs. Therefore, CX3CR1 macrophages in mucosa can expand Treg cells. These cells inhibit Th2 cytokines, production of IgE and affects functions of mast cells/basophils. Consequently, inhibition of allergic inflammation and food hypersensitivity occurs. In summary, Treg controls and suppresses function of cells, regulating immune response after contact between antigens and gastrointestinal mucosa, therefore, avoiding excessive immune responses.

Food allergens are water-soluble glycoproteins with molecular weight of 10-70 kDa, thermostable, resistant to action of acids and proteases, and that can stimulate humoral immune response (IgE) or cellular immune response. There are two basic forms of a food inducing an allergic reaction: intake (class I allergen - ingested proteins) or inhalation (class II allergen – pollens). Cross-react is an unusual reaction that can still occur, i.e., reaction between antigenic determinant and antibody specific for a different antigen. Major food allergens are: milk, eggs, wheat, corn, peanuts, soy, fish and seafood.

When an antigen enters intestinal lumen in body of healthy individuals, it faces gastro-intestinal defense mechanisms above-mentioned. If it crosses epithelial barrier, it will eventually be captured by an M cell (microfold) or a dendritic cell (DC), or antigen-presenting cells (APC). The APC cell addresses itself to the closest mesenteric lymph nodes in order to present antigen to T lymphocytes present there. Depending on genetic predisposition of individual, APC cell activates different lineages of lymphocytes. In healthy individuals, Treg lymphocytes are activated, therefore, inducing oral tolerance. In susceptible individuals, occurs less activation of Treg cells and consequently activation of Th0 (naive helper T cells). Th0 cells can differentiate into Th1 or Th2. Th1 responses are related to hypersensitivity (HS) IV (delayed or cell-mediated), while Th2 responses are related to HS I (immediate or IgE-mediated).

Th1 immune response or HS type I (cell-mediated or delayed or non IgE-mediated) is the least common type of immune response in food allergies. In this type of immune response, after antigen presentation by APC cell occurs (mediated by low affinity receptors called Fc $\epsilon$ RII), Th0 cells (naïve T cells) produce IL-12 and differentiate into Th1 cells. Moreover, production of IL-2 by Th0 cells, maintains its self-production and, thus, it perpetuates Th1 immune response. Furthermore, there is a symbiotic interaction between Th1 lymphocytes and macrophages (effector cells), which maintains immune

response. Th1 cells produce IFN- $\gamma$  and TNF- $\beta$  which stimulate activation of macrophages and, thus, their lytic activity. On other hand, macrophages produce IL-2 which stimulates Th1 cells, occurring, a positive feedback loop which self-perpetuates immune response. If this mechanism fails due to absence of dual-signal in antigen presentation, NK cells are activated and destroy infected cells, since they recognize sites that do not express cell receptors and, therefore, is a way to prevent evasion of pathogens from the immune system.

In summary, the main cells involved are Th1 lymphocytes, macrophage cells (effector cells) and NK (effector cells). The main cytokines involved are IL-2, whose functions are: T cell growth, B cell growth and Ig secretion, inhibition of Th2 lymphocyte proliferation; and IFN- $\gamma$ , whose main functions are: inhibit IL-4 and IL-5 effects on B cells, increase MHC expression on macrophages and B cells.

Th2 immune response or HS type IV (IgE-mediated or immediate) is the most common type of immune response in food allergies. In this type of immune response, after antigen presentation by APC cell occurs (mediated by high affinity receptors called Fc $\epsilon$ RI), Th0 cells (naïve T cells) produce IL-4 and differentiate into Th2 cells. Moreover, production of IL-2 by Th0 cells, maintains its self-production and, thus, it perpetuates Th2 immune response. Th2 cells produce IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 and IL-13 which stimulate activation of mast cells, basophils, B cells and eosinophils.

Subsequently, activation of Th2 immune response itself occurs. In other words, LB produces IgE, and then it binds to mast cells releasing inflammatory mediators. In association, less activation of Treg cells occurs and, thus, there is less control of immune response. Therefore, allergic response is triggered. This process makes immune cells of mucosa sensitized to specific glycoproteins. Thus, in a possible re-exposure to antigens, activation of memory T cells happens. Those cells secrete Th2 interleukins that leads to induction of increased production of IgE. Afterwards, antigen-antibody interaction happens and it activates mast cells and basophils. Those cells degranulate, releasing important cytokines in late phase of IgE-mediated response, e.g. histamine, prostaglandins and leukotrienes. Histamine causes vasodilatation (shock), it increases smooth muscle contraction (bronchospasm and diarrhoea), and it increases mucus secretion. So, histamine mediates symptoms of allergic attack. It is important to note that mast cells also produce TNF $\alpha$ , which induces recruitment of neutrophils (effector cells). Concomitantly, cytokines produced by Th2 lymphocytes activates eosinophils that end up destroying parasites or tissues (cytotoxic effector cells).

In summary, the main cells involved are Th2 lymphocytes, B lymphocytes, mast cells and basophils, eosinophils (cytotoxic effector cells). The main cytokines involved are IL-4, whose functions are: stimulate B cell growth and differentiation, stimulate Ig secretion (Ig M and IgG); and IL-6, whose main functions are: stimulate B cell growth and differentiation (IgA), stimulate eosinophil growth and differentiation; and IL-10, whose main functions are: inhibit IFN- $\gamma$  production and inhibit macrophages production. The main immunoglobulin

involved is IgE, whose functions are: sensitization of mast cells, enhance FcεRI expression and enhance release of serotonin and IL-4 and IL-6. Observe that complement can still stimulate mast cell-mediated inflammatory reactions.

It is important to mention that antigen sensitization is divided in two phases. Phase 1 is an immediate alteration of tissue permeability and transcellular passage of antigen. Phase 2 is a morphologic activation of mast cells and transcellular/paracellular passage of antigen with further alteration in tissue permeability.<sup>7-9,12-14</sup>

### *Symptoms of food allergy*

Food allergies can be manifested in different ways and in different degrees of severity, making this disease eminently clinical, as discussed in next section. In order to facilitate studies and comprehension of those symptoms, it can be divided into different classes according to different parameters. It is important to note that symptoms rarely appear isolated.

Initially, we can classify symptoms according to system or organ involved: gastro-intestinal tract, skin, respiratory tract and general symptoms. Respiratory tract manifests itself by regurgitation, vomiting, diarrhoea, constipation, haematochezia, melena and anaemia. Skin manifests itself with atopic dermatitis, angioedema and urticaria. Finally, respiratory tract manifests itself by rhinorrhoea, chronic coughing and wheezing. General symptoms are cramping or persistent irritability.

We can also classify food allergies according to the age of individuals affected. The most prevalent symptoms in children are nausea/vomiting, abdominal pain, failure to thrive. In adults, the most common symptoms are dysphagia, fecal impaction, and heartburn.

Finally, we can classify food hypersensitivities according to immune mechanism involved. IgE-mediated hypersensitivity main symptoms are gastro-intestinal hypersensitivity, oral allergy syndrome, acute urticaria, angioedema, acute bronchospasm and anaphylaxis. Non IgE-mediated hypersensitivity main symptoms are enterocolitis/proctitis/enteropathy, herpetiformis dermatitis, pulmonary hemosiderosis. Mixed hypersensitivity main symptoms are eosinophilic gastroenteritis, atopic dermatitis, asthma, and anaphylaxis.<sup>12,14,15</sup>

### *Diagnosis of food allergy and differential diagnosis*

In diagnosis of food allergies it is important to be aware that clinical history is paramount, like most medical conditions. Therefore, additional tests have only the function of confirming and clarifying assumptions already made by a good history. Furthermore, it is essential to emphasize that exams depend on the immune mechanism involved.

Complementary tests can be divided into three main types: determination of serum specific IgE, oral triggering tests and specific evidence.

Determination of serum specific IgE can be subdivided into three basic groups: in vivo, in vitro and or serological markers. In vivo tests or skin hypersensitivity tests are considered positive when there is formation of wheal with at least 3 mm (average diameter), reaction in positive control (histamine solution) and no wheal in negative control (vehicle solution). In vitro tests or serum specific IgE (ImmunoCAP® System) has as its main problem cross-reactivity. Serological markers are quantification of histamine released by basophils, determination of levels of specific serum IgG and IgG4, research and quantification of antigen-antibody complexes, determination of CD63 expression on basophils, determination of levels of IgA antibodies anti-gliadin, anti-endomysium and anti-transglutaminase.

Oral triggering tests are considered only reliable for establishing diagnosis of food allergy methods; it may be subdivided into three types: open, single blind or double blind. Double blind test is considered gold standard for diagnosing food allergies.

Specific evidence constitutes morphological and functional evaluation of gastrointestinal tract. The main methods used are gastric endoscopies associated with multiple biopsies, determination of α1-antitrypsin in dissected faeces and D-xylose absorption tests.<sup>15-17</sup>

### *Prevention of food allergy*

High risk allergy children are those that have at least one first-degree relative with a history of allergy. The main recommendations in these cases are exclusive breastfeeding for six months and complete up to two years or more, measured use of general preventive, environmental control and evaluation of bio-psycho-social context. Hypoallergenic formulas are still indicated for supplementation or complementation of high-risk children and maternal dietary restriction during lactation with calcium and vitamins supplementation.

Prevention can be divided into three basic classes: primary, when intervention is performed before exposure to allergens (prevention of sensitization); secondary prevention, between sensitization and development of allergic symptoms; and tertiary prevention, which refers to treatment of allergic diseases, to reduce severity of symptoms and disease progression.<sup>4</sup>

### *Treatments of food allergy*

The treatment of food allergy can be divided according to severity. In urgency is important to interrupt food involved and symptom relief with epinephrine/anti-histamine/bronchodilator/anti-emetics and anti-spasmodic, associated with hospitalization of patient. It is important to identify patients who are progressing to more severe reactions in those phases. In an emergency you encourage proper management of anaphylactic frames with patient stabilization and administration of adrenaline. In office arrives drawn over frames that require elaborate clinical history with establishment of a precise differential diagnosis. In such cases, the only effective treatment recommended is absolute change of food restriction diet of patient with this awareness.

However, we can use pharmacological treatments such as antihistamines and systemic corticosteroids. Future prospects include prevention through proper breastfeeding, probiotics and immune modulation.<sup>4,16,17</sup>

### Final considerations

#### *Desensitization: definition, immune mechanism and usage*

A food allergy is an immune disease which lacks full cure; there is possibility of preventive or symptomatic relief through use of antihistamines and corticosteroids. It was believed that the only really effective treatment for FA would be complete allergen restriction. However, from 1984 this paradigm began to change, emerging the concept of oral immunotherapy or desensitization. Today, renowned research facilities (University of Cambridge, University of Duke, Mount Sinai School of Medicine and University of São Paulo) are already using this new technique in treatment of food allergies.

Oral immunotherapy is a process in which patient receives small progressive doses of food allergy until body has become tolerant and able to ingest larger amounts. Therefore, it acts similar to a vaccine. This therapy is indicated in cases of persistent food allergy, i.e., that is present since childhood and perpetuated after five years or even adulthood. This concept lies in the fact that most allergies are cured as the child grows.

The immune mechanism which bases desensitization still has some nuances to be discussed. However, there are some hypotheses proposed: antigen-driven suppression, clonal anergy, clonal deletion and bystander suppression.

Desensitization technique consists of four basic steps: 1. Dilute food in low concentrations, i.e., a dose to which the patient has no allergic reaction; 2. perform tests to find the threshold of the patient; 3. desensitization itself: repeated exposure to multiple daily doses; 4. gradually increasing doses until patient tolerates an amount so large that it is possible exposure to food without reaction (population of resistant cells is large enough for a person to have no more allergy symptoms). It is important to mention that the combination of oral immunotherapy and monoclonal antibody against Ig E (Omalizumab) has been shown to be a promising therapy for the future.<sup>18-21</sup>

There are some features and concepts that need to be discussed when it talks about desensitization. Initially, it is important to reaffirm that this technique does not effectively cure the patient, but he becomes tolerant. The first work with desensitization (developed in 1984) has already reached 73% of efficiency and more recent researches at University Hospital of University of São Paulo (2013) already reaches 90% of efficiency. Usually it takes up to 12 to 15 sessions, which means about 3 months of treatment. However, treatment should be individualized and supervised because of grave risk of anaphylactic reactions.

Finally, there is restriction that patient must have more than five years and have a diagnosis of persistent allergic. This is because there is a need for maintenance of immune memory through continuous contact with allergens and this is only possible with common food of day-to-day (e.g., milk, eggs and cereals); while adults typically have allergies to food easier to be removed from diet (seafood and almonds), therefore, it is necessary a guided exclusion of food diet and developing a plan of action in case of accidental exposure.<sup>22-25</sup>

### REFERENCES

- Bricks LF. Adverse food reactions in childhood. Food intolerance and food allergy – an Update. *Pediatrics* (São Paulo). 1994;16(4):176-85.
- Sociedade Brasileira de Pediatria; Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Consenso brasileiro sobre alergia alimentar: 2007. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2008;31(2):1-71.
- Ferreira CT, Seidman E. Food allergy: a practical update from gastroenterological viewpoint. *J Pediatr* (Rio J). 2007;83(1):7-20.
- Oyoshi MK, Oettgen HC, Chatila TA, Geha RS, Bryce PJ. Food allergy: insights into etiology, prevention, and treatment provided by murine models. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):309-17.
- Sicherer SA, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):116-25.
- Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):805-19.
- Metcalfe DD. Immune mechanisms in food allergy. *Clin Exp Allergy*. 1991;21(1):321-4.
- Sampson HA, Burks AW. Mechanisms of food allergy. *Annu Rev Nutr*. 1996;16:161-77.
- Helm RM, Burks AW. Mechanisms of food Allergy. *Curr Opin Immunol*. 2000;12(6):647-53.
- Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638-46.
- Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1210-18.
- Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 Pt 1):717-28.
- Pereira AC, Moura SM, Constant PB. Food allergy: system immunologic and main food involved. *Semin: Ciências Biológicas e da Saúde*. 2008;29(2):189-200.
- Sampson HA, Sicherer SA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):291-307.
- Sampson HA. Food allergy: part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:981-9.

16. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6 suppl):1-58.
17. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, e Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição. Guia prático de diagnóstico e tratamento da alergia às proteínas do leite de vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2012;35(6):203-33.
18. Cavenaghi B, Sanches MR, Diniz SN. A importância do tratamento de dessensibilização na alergia às proteínas do leite de vaca (APLV). *Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer*. 2013;9(17):2883-2903.
19. Martins MS, Galeazzi MA. Alergia alimentar: considerações sobre o uso de proteínas modificadas enzimaticamente. *Revista Cadernos de Debate*. 1996;IV:89-110.
20. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini GB. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepato-gastroenterology*. 1998;45(19):52-8.
21. Oliveira S, Câmara R, Marques S, Prates S, Almeida MM, Pinto JR. Food tolerance induction: fiction or reality? *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2005;13(4):347-56.
22. Burton OT, Novas Rivas M, Zhou JS, Logsdon SL, Darling AR, Koleoglou KJ, et al. Immunoglobulin E signal inhibition during allergen ingestion leads to reversal of established food allergy and induction of regulatory T cells. *Immunity*. 2014;41(1):141-51.
23. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(3):459-65.
24. Naspitz CK, Solé D, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJ, Dantas V, et al. Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. *Allergy Project – PROAL. J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(3):203-10.
25. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007;62(11):1261-9.

**How to cite:**

Farias AL, Castelo Branco HF Junior, Castelo Branco HC. Food allergy: is desensitization an effective treatment strategy in patients with peanut allergy? *Rev Med UFC*. 2019 abr-jun;59(2):33-39.

# Vitamin B12 deficiency: metabolic effects, clinical evaluation, and treatment

## Deficiência de vitamina B12: efeitos metabólicos, avaliação clínica e tratamento

Synara Cavalcante Lopes<sup>1</sup>. Daniel Duarte Gadelha<sup>1</sup>. Manuela Dias de Carvalho<sup>1</sup>. Virgínia Oliveira Fernandes<sup>1</sup>. Renan Magalhães Montenegro Junior<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### ABSTRACT

Vitamin B12 is a water-soluble essential micronutrient, required by all the body cells. Its deficiency has been implicated not only in hematological and neurological disorders, but also in many metabolic processes, such as insulin resistance and body composition changes, which have aroused particular interest in recent years. This study reviews the physiology of vitamin B12 from its digestion and absorption to its distribution in tissues, metabolic effects and controversies regarding the diagnosis of deficiency, and to dietary and pharmacological treatments.

**Keywords:** Vitamin B12. Vitamin B12 deficiency. Methylmalonic acid. Metabolic diseases. Metabolic syndrome. Diabetes.

### RESUMO

A vitamina B12 é um micronutriente essencial solúvel em água, requerido por todas as células do corpo. Sua deficiência tem sido implicada não apenas em distúrbios hematológicos e neurológicos, mas também em muitos processos metabólicos, como resistência à insulina e alterações na composição corporal, que despertaram particular interesse nos últimos anos. Este estudo revisa a fisiologia da vitamina B12, desde sua digestão e absorção até sua distribuição nos tecidos, efeitos metabólicos e controvérsias quanto ao diagnóstico de deficiência, e tratamento dietético e farmacológico.

**Palavras-chave:** Vitamina B 12. Deficiência de vitamina B 12. Ácido metilmalônico. Doenças metabólicas. Síndrome metabólica. Diabetes.

**Corresponding author:** Synara Cavalcante Lopes, Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-370. Phone: +55 85 99133-1535. E-mail: synaraclopes@gmail.com

**Conflict of interests:** The authors have no conflicts of interest to declare.

Received: 19 Apr 2019; Revised: 12 Jun 2019; Accepted: 15 Jun 2019.

## INTRODUCTION

Vitamin B12 is a water-soluble essential micronutrient required by all the body cells.<sup>1</sup> It is also called cobalamin (Cbl) and it has two biologically active forms: methylcobalamin and adenosylcobalamin.<sup>2</sup> Humans are unable to synthesize vitamin B12 and depend on their dietary intake to obtain it.<sup>1</sup> In conventional diets, B12 is found in substantial amounts only in food sources of animal origin, such as dairy products, meat, fish and eggs, where the animals acquire the vitamin indirectly from synthesizing microorganisms.<sup>3</sup> A prevalence of Cbl deficiency in various physiological conditions and stages of life has been reported in several parts of the world. In the United States the status of Cbl was evaluated in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).<sup>4</sup> There was a prevalence of low vitamin B12 levels in 2.9, 10.6 and 25.7% of the population when the cutoff points < 148, < 200 and < 256 pmol/L, respectively, were used. Other countries have shown higher prevalence for low levels of B12 (< 148 pmol/L) and marginal deficiency (148-221 pmol/L) in different age groups and physiological states (children, women of childbearing age, pregnant women, young adults and the elderly), particularly in South America, Africa and Asia.<sup>5</sup> In general, the clinical deficiency of vitamin B12, with neurological or hematological symptoms is relatively uncommon. Subclinical status appears to be more frequent, particularly when there is a low consumption of animal food sources of Cbl.<sup>6</sup> The consistency of the diagnosis of clinical and subclinical deficiency based on the markers involved has been discussed in the literature. Some authors suggest that the diagnosis seems to be more appropriate when there is a combination of four tests: where blood levels of B12, homocysteine (Hcy), methylmalonic acid (MMA) and holotranscobalamin (holo-TC),<sup>7,8</sup> but not all studies use all the four tests.

The metabolic effects of deficiency of this micronutrient are also pertinent and research has shown that Cbl deficiency may also be related to the development of diseases such as diabetes and obesity.<sup>9,10</sup> This article provides a general review on vitamin B12, from its ingestion, digestion and metabolism to clinical diagnosis and metabolic issues related to its deficiency. It also discusses about risk situations for Cbl deficiency and its treatment.

## DIGESTION, ABSORPTION AND METABOLISM

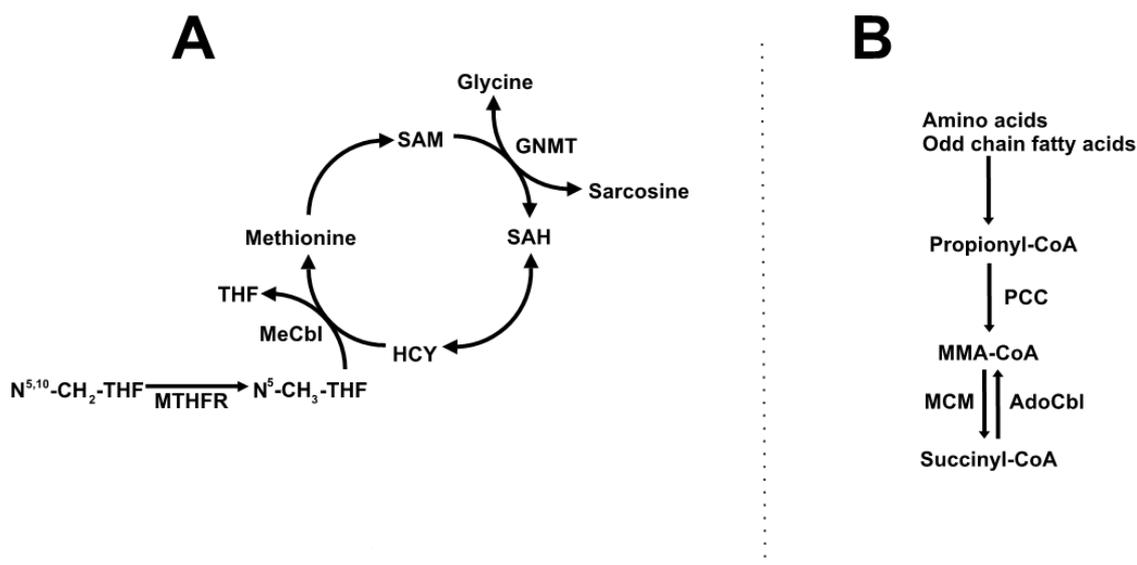
After ingestion, in the stomach, vitamin B12 is dissociated from food protein by the action of hydrochloric acid and pepsin. The free form binds to a protein called haptocorrin (HC; formerly known as R-linker). This protein is degraded in the small intestine allowing binding of vitamin B12 to intrinsic factor (IF), a glycoprotein produced by the parietal cells of the stomach. The IF-B12 complex connects in a calcium-dependent manner to cubilin receptors in the terminal ileum for absorption of the vitamin.<sup>11</sup> Once absorbed, vitamin B12 is exported to the bloodstream and binds to transport proteins for distribution of the vitamin to all the cells.<sup>5</sup> In blood, about 80% of vitamin B12 is bound to plasma HC, while approximately 20% is linked to transcobalamin II (TCII). The B12-TCII complex, also called holo-TC, has the active fraction of Cbl, which is available for cellular uptake. Holo-TC is internalized by receptor-mediated endocytosis and

the vitamin is converted into its active forms for intracellular use.<sup>12</sup> Together with folic acid and other B vitamins, vitamin B12 participates in so-called “one-carbon metabolism”, a set of biochemical reactions in which methyl groups are generated or used.<sup>1</sup> In this cycle (Figure 1), methylcobalamin donates a methyl group to homocysteine to form methionine. Cbl is then recomposed by methylation of methyltetrahydrofolate, which results in the production of tetrahydrofolate (THF). Methionine produces S-adenosylmethionine (SAM), which is converted to S-adenosyl-homocysteine (SAH) through the action of methyltransferases with the release of a methyl group that will be available for epigenetic reactions, such as DNA methylation, histones and others, apart from synthesis of proteins. The SAH is transformed to homocysteine, completing the cycle.<sup>5,13</sup> In addition to its role in the one-carbon metabolism, vitamin B12 (adenosylcobalamin) is also a cofactor of the methylmalonyl-CoA mutase enzyme, which acts on the mitochondria and catalyzes the formation of succinyl-CoA from methylmalonyl-CoA. Succinyl-CoA is a key substrate for fat oxidation and energy generation in the citric acid cycle.<sup>3,13</sup> Thus, vitamin B12 has an important role in the enzymatic reactions related to DNA synthesis and the metabolism of amino acids and fatty acids. Such reactions are crucial for normal production and functions of erythrocytes.<sup>14</sup>

## VITAMIN B12 DEFICIENCY

Vitamin B12 deficiency is a condition that can be caused either by insufficient intake (nutritional deficiency) or by defects in the absorption, transport and processing of the vitamin (functional deficiency).<sup>1</sup> Both deficiency and genetic disorders interfere with the metabolism of Cbl causing cellular shortage of one or both forms of coenzyme (methylcobalamin and/or adenosylcobalamin).<sup>5</sup> Chart 1 summarizes the main reactions in which Cbl acts as an enzymatic cofactor.

Through the methionine synthase pathway, it is possible to understand the pathogenesis of certain clinical manifestations of cobalamin deficiency. The lack of methylcobalamin results in the reduced synthesis of important donors of methyl groups, such as THF and SAM, leading to hypomethylation of DNA with a broad spectrum of effects including genetic, epigenetic and metabolic alterations.<sup>15</sup> B12 deficiency also causes hyperhomocysteinemia, which can lead to cellular stress, apoptosis, and Hcy accumulation in the blood and tissues.<sup>16</sup> It is reported in the literature that hyperhomocysteinemia increases the risk of cardiovascular diseases and this condition is known to occur with vitamin B12 deficiency, but also with folate and pyridoxine deficiency, and in patients with innate errors in enzymes associated with the metabolism of cysteine.<sup>1</sup> Vitamin B12 deficiency impairs the metabolism of methylmalonyl-CoA and results in accumulation of methylmalonic acid, the effects of which are still unclear. In the methylmalonyl-CoA mutase pathway, the enzyme methylmalonyl-CoA hydrolase (MCH) catalyzes the hydrolysis reaction of methylmalonyl-CoA accumulated in MMA.<sup>14</sup> MMA is a more specific marker for cobalamin deficiency, since it increases in the blood due to lack of this vitamin, but not in that of other B-complex vitamins.<sup>3,17</sup>

**Figure 1.** Vitamin B12 acting in the one carbon metabolism (A) and formation of succinyl-CoA (B).

Legend: MS: methionine synthase; MCM: methylmalonyl-CoA mutase; MeCbl: methylcobalamin; AdoCbl: adenosylcobalamin; MAT: methionine adenosyltransferase; GNMT: glycine N-methyltransferase; SAHH: S-adenosylhomocysteine hydrolase; MTHFR: methylenetetrahydrofolate reductase; PCC: propionyl-CoA carboxylase; CPT2: carnitine palmitoyl transferase II; CACT: carnitine-acylcarnitine translocase.

Adapted from: Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekeroetter U, et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Front Mol Biosci.* 2016;3:27.

**Chart 1.** Evaluation of suspected vitamin B12 deficiency.

Enzymatic reaction	Enzyme involved	Cofactor	Consequences of B12 deficiency
Homocysteine methylation to give methionine	Methionine synthase	Methylcobalamin	- Increased homocysteine concentration; - Folate retained as methyltetrahydrofolate, leading to the reduction of tetrahydrofolate, which is used in the synthesis of thymidylate and purine; - Disorders in cellular proliferation and protein synthesis.
Conversion of methylmalonyl CoA to succinyl CoA	Methylmalonyl CoA mutase	Adenosylcobalamin	- Disturbances in oxidation of odd chain fatty acids, some amino acids, and propionate metabolism

Adapted from: Smith AD, Warren MJ, Refsum H. Vitamin B12. *Adv Food Nutr Res.* 2018;83:215-79.

### Clinical presentation of B12 deficiency

The body's stores of vitamin B12 are relatively large (1 to 5 mg). Therefore, clinical manifestations due to reduction of ingestion or malabsorption may take several years to emerge.<sup>18</sup> The clinical presentation of B12 deficiency consists mainly of hematological and neurological symptoms (Chart 2). The classic symptoms were identified for the first time in pernicious anemia,<sup>5,19</sup> an autoimmune disease that causes destruction of the gastric mucosa and consequently affects the secretion of intrinsic factor.

Hematological signs and symptoms include megaloblastic anemia and macrocytosis, which may be associated with other manifestations as well.<sup>20</sup> Dyssynchrony between cytoplasmic and core maturation leads to macrocytosis, immature nucleus, and hypersegmentation of granulocytes in peripheral blood. Dysplastic and hypercellular bone marrow can be mistaken for

signs of acute leukemia.<sup>19</sup> Anemia is attributed to disturbances in erythropoiesis,<sup>21</sup> which when ineffective results in intramedullary haemolysis and lactate dehydrogenase release, characteristics that are similar to those of microangiopathic hemolytic anemia.<sup>19</sup> Neurological manifestations may present in various forms, such as peripheral neuropathy, which usually occurs as dormancy and paresthesia,<sup>22</sup> ataxia, psychiatric disorders and cognitive deficit, which often predominate and may occur even without the presence of haematological complications.<sup>23</sup> Serious deficiency may compromise the formation of the myelin sheath, impairing nerve transmission.<sup>21</sup> Genetic studies suggest that in vitamin B12 deficiency the main causes of neurological damage are the absence of methylcobalamin or methionine synthase. In addition, neurological complications can be caused by inflammation,<sup>24</sup> oxidative stress<sup>25</sup> and microvascular disease associated with hyperhomocysteinemia.<sup>26</sup>

**Chart 2.** Risk factors for vitamin B12 deficiency.

<b>Impaired ileal absorption</b>
Crohn's disease
Celiac disease
Intestinal resection (ileum)
<b>Reduced production of intrinsic factor</b>
Atrophic gastritis
Autoimmune gastritis
Gastrectomy
<b>Genetic</b>
Transcobalamin II deficiency
<b>Insufficient intake</b>
Alcoholism
Elderly > 75 years
Vegans or strict vegetarian people
<b>Long-term medication use</b>
Use of histamine H2 receptor blocker for more than 1 year
Use of metformin for more than 4 months
Use of proton pump inhibitor for more than 1 year
<b>Infections</b>
<i>H. pylori</i> , <i>Giardia lamblia</i> , fish tapeworm

Adapted from: Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014;166(4):496-513.

Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: recognition and management. *Am Fam Physician.* 2017;96(6):384-389.

### Metabolic effects of B12 deficiency

In addition to the more established consequences of vitamin B12 deficiency, such as hematological, neurological, and cardiovascular disorders,<sup>27</sup> some studies have demonstrated the role of this deficiency in the origins of obesity and diabetes development, due to the interruption of one-carbon metabolism pathway.<sup>9,10</sup> A study conducted in Pune, India investigated serum levels of vitamin B12, folate and homocysteine in pregnant women and their association with insulin resistance and adiposity levels in their offspring at 6 years of age.<sup>10</sup> Sixty percent of the women had low serum levels of vitamin B12 (< 150 pmol/L), 90% had high methylmalonic acid (> 0.26  $\mu$ mol/L) and 30% had increased Hcy (> 10  $\mu$ mol/L). The serum levels of vitamin B12, Hcy and MMA values reflected the predominance of lactovegetarian diet in the study population, while normal or high levels of folate were attributed to the intake of this micronutrient supplement before and during pregnancy. Although they were eutrophic, the children presented greater body adiposity when compared

to the patterns of children from the United Kingdom. The authors concluded that low maternal vitamin B12 and high folate levels might contribute to the elevated adiposity and insulin resistance in descendants.

Similarly, Stewart et al. (2011) demonstrated the association between maternal vitamin B12 deficiency and an increased risk of insulin resistance in the offspring. Children whose mothers had vitamin B12 deficiency (< 148 pmol/L) during gestation had an increase of 26.7% in HOMA-IR, with no association with maternal folate.<sup>28</sup>

Krishnaveni et al. (2013) observed that low concentrations of vitamin B12 (< 150 pmol/L) were also related to increased comorbidity in the pregnant women in an Indian population. Those with low vitamin B12 levels had higher BMI, higher percentage of fat, insulin resistance and higher incidence of gestational diabetes when compared to women with normal B12 values.<sup>29</sup>

In the United Kingdom, Knight et al. (2015) investigated serum levels of vitamin B12 and folate at the 28th week of gestation and its relationship with maternal adiposity and markers involved and suggested the body mass index (BMI) as an independent predictor of lower Cbl levels, since for every 1% increase in BMI, a 0.6% decrease in serum levels of vitamin B12 was observed. HOMA-IR, triglycerides and aspartate transaminase were also associated with Cbl levels independently.<sup>30</sup>

Solomon (2011) investigated diabetes mellitus as an outcome of functional deficiency of Cbl in a population of the elderly. Elderly subjects with diabetes and vitamin B12 levels above 400 pg/mL had higher methylmalonic acid levels than diabetics in a younger age group and elderly non-diabetic individuals, suggesting an effect of diabetes, besides the effect of aging, on the functional deficiency of Cbl.<sup>31</sup>

Wiebe; Field; Tonelli (2018) performed a systematic review with more than 7,000 participants to determine if Cbl levels were lower in individuals with a high BMI. The results showed an inverse relation between BMI and vitamin B12. The data showed lower levels of vitamin B12 in people with a higher BMI with a mean difference of 56 pmol/L (obesity versus control), 21 pmol/L (obesity versus overweight) and 51 pmol/L (overweight versus control).<sup>32</sup> The study suggests that overweight people may require increased intake of the vitamin to support their serum concentrations, or that certain genotypes may be more susceptible to obesity and Cbl deficiency.

### DIAGNOSIS OF VITAMIN B12 DEFICIENCY

The progression from normal to clinical deficiency of vitamin B12 passes through a phase of inadequacy, referred to as subclinical deficiency. This is associated with marginal levels of Cbl and is characterized by high MMA and Hcy values and reduced holo-TC values, which precede the emergence of more severe manifestations of the deficiency.<sup>33</sup> The identification of more subtle degrees of Cbl deficiency is possible in clinical practice through assays for the metabolites involved.<sup>23,34</sup>

It is unclear whether individuals in subclinical deficiency will progress to an obvious deficiency or whether they will remain in a stable, but chronic, vitamin B12 latent state.<sup>35,36</sup> Clinical symptoms of vitamin B12 deficit may be reproduced or mimicked by several other illnesses. Thus, the delay in diagnosis of the deficiency and inadequate clinical management in a patient with subclinical Cbl deficiency can be dangerous. A correct diagnosis of vitamin B12 deficiency is therefore very important.<sup>5,37</sup> However, there is no accurate examination to identify vitamin B12 deficiency. The diagnosis is often based on the identification of low levels of vitamin B12 with clinical evidence of deficiency that responds to vitamin B12 replacement therapy.<sup>38</sup> Thus, biomarkers involved in the metabolism of Cbl may be important in completing the diagnosis.

### Serum levels of vitamin B12

The serum level of vitamin B12 is generally the screening test for diagnosis, but it has several limitations. One of the main disadvantages is that there is no cut-off point for vitamin B12 concentrations that is broadly accepted in order to define the deficiency.<sup>38</sup> The literature has rather heterogeneous cut-off points; however, the most commonly used in serum or plasma are 148 pmol/L or 150 pmol/L.<sup>8</sup> Another problem when comparing various trials and results from different laboratories, are the units used to report the serum levels of Cbl. Some report pmol/L and others in pg/ml (1 pmol/L = 1,355 pg/ml).<sup>39</sup> Although it is the first step in the determination of Cbl deficiency, the predictive force of total vitamin serum concentration is insufficient for diagnosis. At or below 150 pmol/L, metabolites such as Hcy and serum or urinary MMA are generally elevated.<sup>38</sup> However, this cutoff value seems to be very low and does not reflect an adequate level of vitamin B12 in the body. In addition, clinical manifestations of Cbl deficiency, such as neurological symptoms, may arise even if vitamin B12 is at a value above 150 pmol/L.<sup>40</sup> According to Smith (2018) a series of unfavorable outcomes are attributed to a serum vitamin B12 dosage range above the traditional cut-off point of 150 pmol/L,<sup>8</sup> making it difficult to diagnose deficiency in these cases. They are neural tube defect, infantile tremor syndrome, cognitive and motor development in childhood, cognitive deficit/decline in elderly, Alzheimer's disease, white matter damage, impaired regional brain microstructure and memory impairment, whole-brain atrophy, depression, stroke, age-related macular degeneration, low bone mineral density, autonomic dysfunction, DNA damage in lymphocytes, uracil misincorporation into DNA. Therefore, the terms "B12 inadequacy" or "B12 insufficiency" in these cases has been proposed.<sup>8</sup>

In addition, Hcy and MMA changes are known even when serum levels of vitamin B12 are just below 400 pmol/L. Therefore, a correlation between markers has been proposed in order to check the body status of Cbl more faithfully (B12, holo-TC, Hcy and MMA).<sup>7,8</sup> The standard vitamin B12 analysis measures the total circulating vitamin in the serum, which includes its active fraction (holo-TC) and inactive forms (linked to plasma HC) and does not take into account the ratio between them. Eighty percent of circulating vitamin B12 is bound to HC and this can impact vitamin levels

in the blood. Carmel et al. (2003) showed that 15% of low vitamin B12 cases might be associated with HC deficiency.<sup>35</sup> Thus, a falsely low level of vitamin B12 may be associated with disorder in vitamin metabolism but may not be related to tissue deficiency.<sup>38</sup> In addition to HC deficiency, low levels of Cbl may occur in individuals with folate deficit and multiple myeloma.<sup>41-43</sup> False normal values of vitamin B12 may be present in hepatopathies, congenital TC II deficiency, myelo-proliferative disorder, and intestinal bacterial overgrowth.<sup>41-43</sup> And high plasma (HC) concentrations may result in falsely elevated serum levels of vitamin B12.<sup>14</sup>

### Holotranscobalamin determinations

Holo-TC appears to be a marker that reflects the bioavailability of vitamin B12, since transcobalamin II immediately transfers the vitamin absorbed from terminal ileum cells to its targets.<sup>14</sup> Although holo-TC measurement is gradually being incorporated into clinical practice, its diagnostic accuracy remains under discussion in the literature. It is believed that the test has similar sensitivity and specificity to vitamin B12 concentrations as compared to MMA elevations,<sup>44</sup> which means that actual vitamin B12 deficiency may not be often recognized through this test.<sup>45,46</sup> Thus, separately, vitamin B12 or holo-TC levels lower than the lowest reference range present reduced specificity for diagnosing Cbl deficiency.<sup>5</sup> The laboratory cut-off points used for holo-TC vary between 11 and 41 pmol/L<sup>47</sup> and their levels can be altered by the use of contraceptives, renal or hepatic disease,<sup>48,49</sup> folate disorders, myelo-dysplasia, certain hematological disorders and alcoholism,<sup>47,50,51</sup> Some more limitations to the use of holo-TC as an isolated marker to assess vitamin B12 status are the lack of clarification about its synthesis sites and its pharmacokinetics and limited use in research and clinical practice.<sup>14</sup>

### Homocysteine and methylmalonic acid levels

Plasma levels of Hcy and MMA are increased in vitamin B12 deficiency.<sup>19</sup> However, while hyperhomocysteinemia occurs both in Cbl deficiency and in other B-complex vitamins, MMA is more specifically elevated in B12 deficiency.

Although high levels of Hcy and MMA may assist in the identification of Cbl deficiency in individuals with normal vitamin B12 values, there are some limitations related to these metabolites. Levels of both Hcy and MMA may be elevated in senescence, renal failure, hypovolemia and in the case of hereditary metabolic defects.<sup>42,52,53</sup> Some polymorphisms are responsible for marker elevation and this determinant may influence the utility of MMA when used as a single marker for diagnosis.<sup>54</sup> Thus, using these metabolites alone as a parameter for Cbl deficiency may result in over diagnosis and over-treatment.<sup>38</sup> The criteria for hyperhomocysteinemia are divergent in the literature. Studies recommend establishing limits for Hcy levels, considering the age and degree of fortification of food sources with folic acid. In communities where there is fortification, 12 µmol/L is recommended for individuals between 15 and 65 years and 16 µmol/L for the age group over 65 years. For communities without fortified foods, cutoff points are 15 µmol/L for individuals aged 15-65 years

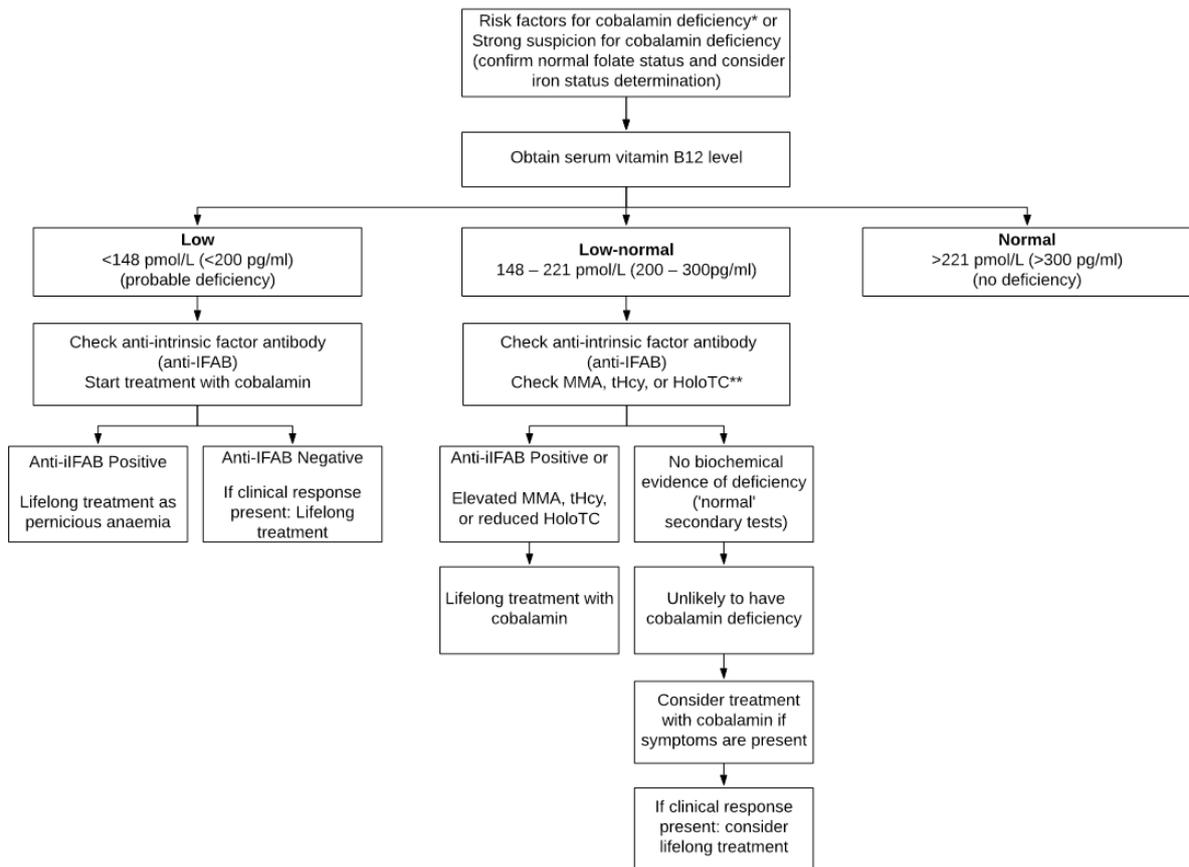
and 20 µmol/L for those over 65.<sup>55</sup> Serum levels of MMA seem to estimate the cellular status of vitamin B12 more accurately and this test marker may best point to the metabolic/functional status of Cbl. The cutoff points vary in the literature between 210 and 480 nmol/L, with the 270 nmol/L limit being the most widely used.<sup>14</sup> It is worth mentioning that the MMA test has a higher cost than the others and is not always available in the laboratories.<sup>5</sup> The use of standardized urine MMA for creatinine, although less commonly used, may be useful and may reduce the risk of misdiagnosis.<sup>56,57</sup> Normally, the cutoff point used to identify vitamin B12 deficiency by MMA urine test is above 4 µg/mg of creatinine.<sup>58</sup> Herbert, in 1994, suggested that the holo-TC measurement might correspond to the extent of cobalamin depletion, while MMA points to the magnitude of the deficiency. According to Herbert (1994), the advancement of the normal status from vitamin B12 to a deficiency status goes through a depletion step and holo-TC seems to be the most efficient marker for this step, whereas MMA would be the best test of Cbl status when the reserves of this nutrient are depleted and the deficiency has already been established.<sup>59</sup>

More than one biomarker should be used as a diagnostic strategy, as some laboratories do. Most of the time, serum levels of vitamin B12 are used as initial marker and levels of Hcy and MMA as secondary tests.<sup>60</sup> In 2005, the European Food Safety Authority (EFSA) defined Cbl deficiency as vitamin B12 < 140 pmol/L, homocysteine > 15 µmol/L, MMA > 750 nmol/L and holo-TC < 21-45 pmol/L.<sup>61</sup> Figure 2 shows an evaluation flowchart of suspected vitamin B12 deficiency.

**Folate levels**

Isolated folate deficiency is considered rare in the developed world. Their presence usually indicates an underlying disorder that causes reduction or malabsorption of multiple nutrients. As folate and Cbl share intrinsically linked metabolic pathways, clinical manifestations may be quite similar or even indistinguishable. Therefore, it is recommended that its dosage be requested in clinical situations similar to those observed in vitamin B12 deficiency. Folate deficiency is indicated with a serum level < 7 nmol/L (3 ng/ml).<sup>39</sup>

**Figure 2.** Evaluation of suspected vitamin B12 deficiency.



Legend: \*alcohol abuse, gastric bypass surgery, histamine H2 blocker use for more than 12 months, inflammatory bowel disease, megaloblastic anemia, metformin use for more than four months, neurologic symptoms, proton pump inhibitor use for more than 12 months, vegetarian or vegan diets. \*\*MMA: methylmalonic acid; tHcy: total homocysteine; HoloTC: holotranscobalamin.

Adapted from: Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603-11. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496-513.

Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: recognition and management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384-389.

## SUPPLEMENTATION AND FOOD FORTIFICATION

Cyanocobalamin is the most widely used form in the formulation of supplements because of its high stability, cost-effectiveness and safety of use.<sup>62</sup> In addition, it is the only compatible form for food fortification due to its stability when heated.<sup>63</sup> As the crystalline form of Cbl is not bound to dietary proteins, bioavailability in supplements is high when compared to that of food.<sup>64</sup> Currently, the highest Tolerable Upper Intake Level (UL) of Cbl in food or supplements has not been defined because the literature data are insufficient to determine toxicity events. Excessive accumulation or absorption is unlikely, since B12 is a water-soluble molecule and requires a specific transport system that is easily saturated.<sup>65,66</sup>

The absorption of vitamin B12 from supplements depends on the dose and frequency of consumption.<sup>67</sup> The absorption capacity depends on the transport and the efficiency of the specific route. According to Carmel (2008), oral doses of 1 µg, 10 µg, 50 µg, 500 µg, 1000 µg, are absorbed with an efficiency of 56%, 16%, 3%, 2% and 1.3%, respectively.<sup>68</sup>

Data from NHANES (2003-2006) indicate that the consumption of Cbl-enriched foods and supplements improved the B12 status of the American population.<sup>69</sup> The use of foods widely available as vehicles to provide vitamin B12 is a preventive strategy. In addition, the fortification of food such as wheat flour, bread, milk, cereals, energy drinks and mineral water has been used successfully in some countries.<sup>70,71</sup> Several intervention studies have found improvements in biomarkers of vitamin B12 status with Cbl supplementation. Deshmukh et al. (2010) studied the effect of physiological doses of vitamin B12 on the plasma concentration of homocysteine in an Indian population.<sup>72</sup> After 12 months of supplementation, the Hcy concentration decreased by 13 and 35% at doses of 2 and 10 µg/day, respectively, and was considered an important community intervention.

In New Zealand, cyanocobalamin (6 µg/day) supplementation was associated with improvements in serum vitamin B12 and holo-TC in a group of women.<sup>73</sup> A combined supplementation of vitamin B12 (10 µg/day) and proteins in a balanced diet increased the homocysteine remethylation rate at the end of pregnancy.<sup>74</sup> The significant effect of low doses may be related to the high prevalence of vitamin deficiency in the populations studied.<sup>10,75,76</sup> In 100 elderly patients with serum vitamin B12 < 250 pmol/L, supplementation of 10 µg/d, 100 µg/day or 500 µg/day of cyanocobalamin for 8 weeks improved plasma vitamin B12 and MMA, urinary MMA and serum holo-TC. Improvements in plasma vitamin B12 and serum holo-TC were achieved at low doses of 10 µg/day.<sup>57</sup> Eussen et al. (2005) evaluated the effect of daily oral doses of 2.5, 100, 250, 500 and 1000 µg of cyanocobalamin administered for 16 weeks in 120 people.<sup>77</sup> These doses were associated with mean reductions in plasma MMA concentrations of 16%, 16%, 23%, 33% and 33%, respectively. Doses of 647 to 1032 µg were associated with 80% to 90% of the estimated maximum reduction in plasma concentration of the marker. The lowest dose of oral vitamin B12 required to normalize the deficiency was more than 200 times higher than that recommended by the diet.

The remarkable improvement in biomarkers of vitamin B12 deficiency with the supplementation of low Cbl doses deserves discussion. The duration of supplementation is also an important determinant of the effect; small doses over a long period of time may be as effective as a large dose over a short period of time.<sup>68</sup> Although there are improvements in the markers with dietary supplementation, correction of the deficiency seems only possible with pharmacological doses.

## PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF VITAMIN B12 DEFICIENCY

Fortunately, Cbl deficiency can be corrected by replenishing that nutrient. But immediate diagnosis and treatment is needed to avoid further harm.<sup>38</sup> A consistent clinical suspicion of deficiency may endorse the instantaneous treatment with vitamin B12.<sup>39</sup> Treatment with high doses of vitamin B12, pending the results of more specific tests, does not appear to cause damage.<sup>5</sup> Establishing a cause for deficiency is critical to proper management. For this, one must determine whether the cause is poor ingestion or poor absorption, and when it is the latter, if the defect is in the stomach or intestine.<sup>5</sup> In cases of malabsorption, intramuscular injection (IM) of 1000 µg of cyanocobalamin or hydroxocobalamin may be given daily or on alternate days for one or two weeks, followed by weekly administrations for one month and thereafter reduced to once per month indefinitely.<sup>5</sup> Oral administration may also be administered with high dose (2000 µg) of cyanocobalamin or hydroxocobalamin until remission, then 1000 to 2000 µg/day. In the case of dietary deficiency, a high daily dose should be considered to replace the reserves over 3 to 4 months, and then at least 6 µg/day. In infants, administration with 250 to 1000 µg of cyanocobalamin or hydroxocobalamin via IM is recommended daily, after, weekly, until recovery, followed by 1 to 2 µg/day orally or use of B12-containing formulas. In addition, it is recommended that the mother be treated if she is deficient to improve availability of B12 in breast milk.<sup>5</sup> In subjects showing haematological and neurological symptoms with cobalamin deficiency, high doses of oral vitamin B12 (at the beginning 1000 µg/day, followed by weekly or monthly doses of 2000 µg/day) appear to be as effective as when administered IM.<sup>78</sup> There is evidence of adequate biochemical, hematological and clinical responses in a short period with oral replacement of vitamin B12 even in patients with a history of malabsorption.<sup>79</sup> This is very valuable, since IM administration is much more expensive and painful, besides not being free of complications.<sup>80</sup> Sublingual administration of Cbl has been reported to be effective by Parry-Strong et al. (2016).<sup>81</sup>

## CONCLUSION

Vitamin B12 deficiency causes serious health problems, with various neurological and hematological symptoms. In addition to these clinical manifestations, metabolic changes related to the onset of obesity and diabetes in people with Cbl deficiency have been demonstrated. So far, there is no accurate examination to identify this deficiency. Currently the diagnosis is based mainly on low levels of vitamin B12, however,

several studies have shown that the predictive strength of this marker is insufficient for diagnosis. A combination of four biomarkers (Cbl, homocysteine, methylmalonic acid and holo-TC) has been proposed for a more reliable diagnosis. Nutritional supplementation and food fortification have been used to improve the vitamin B12 status of certain populations.

## REFERÊNCIAS

- Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Front Mol Biosci.* 2016;3:27.
- Gherasim C, Lofgren M, Banerjee R. Navigating the B12 road: assimilation, delivery, and disorders of cobalamin. *J Biol Chem.* 2013;288(19):13186-93.
- Cozzolino SM. Biodisponibilidade de nutrientes. 5. ed. Barueri: Manole; 2016. Capítulo 20, Vitamina B12 (Cobalamina); p. 529.
- Bailey RL, Carmel R, Green R, Pfeiffer CM, Cogswell ME, Osterloh JD, et al. Monitoring of vitamin B-12 nutritional status in the United States by using plasma methylmalonic acid and serum vitamin B-12. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):552-61.
- Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood.* 2017;129(19):2603-11.
- Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull.* 2008;29(Suppl. 2):S20-34.
- Fedosov SN, Brito A, Miller JW, Green R, Allen LH. Combined indicator of vitamin B12 status: modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(8):1215-25.
- Smith AD, Warren MJ, Refsum H. Vitamin B12. *Adv Food Nutr Res.* 2018;83:215-79.
- Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J, et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(49):19351-6.
- Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, Refsum H, Rao S, Fisher DJ, et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia.* 2008;51(1):29-38.
- Kozyraki R, Cases O. Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders. *Biochimie.* 2013;95(5):1002-7.
- Quadros EV, Sequeira JM. Cellular uptake of cobalamin: transcobalamin and the TCbIR/CD320 receptor. *Biochimie.* 2013;95(5):1008-18.
- Finer S, Saravanan P, Hitman G, Yajnik C. The role of the one-carbon cycle in the developmental origins of Type 2 diabetes and obesity. *Diabet Med.* 2014;31(3):263-72.
- Ahmed MA. Metformin and vitamin B12 Deficiency: where do we stand? *J Pharm Pharm Sci.* 2016;19(3):382-98.
- Obeid R, Jung J, Falk J, Herrmann W, Geisel J, Friesenhahn-Ochs B, et al. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes. *Biochimie.* 2013;95(5):1056-61.
- Sharma GS, Kumar T, Singh LR. N-homocysteinylated induces different structural and functional consequences on acidic and basic proteins. *PLoS One.* 2014;9(12):e116386.
- Tanaka T, Scheet P, Giusti B, Bandinelli S, Piras MG, Usala G, et al. Genome-wide association study of vitamin B6, vitamin B12, folate, and homocysteine blood concentrations. *Am J Hum Genet.* 2009;84(4):477-82.
- Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ.* 2014;349:g5226
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368(2):149-60.
- Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients.* 2013;5(11):4521-39.
- O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients.* 2010;2(3):299-316.
- Sethi N, Robilotti E, Sadan Y. Neurological manifestations of vitamin B-12 deficiency. *Internet J Nutr Wellness.* 2004;2(1):1-7.
- Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med.* 1988;318(26):1720-8.
- Scalabrino G, Carpo M, Bamonti F, Pizzinelli S, D'Avino C, Bresolin N, et al. High tumor necrosis factor-alpha levels in cerebrospinal fluid of cobalamin-deficient patients. *Ann Neurol.* 2004;56(6):886-90.
- Caterino M, Pastore A, Strozzi MG, Di Giovamberardino G, Imperlini E, Scolamiero E, et al. The proteome of cblC defect: in vivo elucidation of altered cellular pathways in humans. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(5):969-79.
- Troen AM, Shea-Budgell M, Shukitt-Hale B, Smith DE, Selhub J, Rosenberg IH. B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(34):12474-9.
- Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004;171(3):251-9.
- Stewart CP, Christian P, Schulze KJ, Arguello M, LeClerq SC, Khattry SK, et al. Low maternal vitamin B-12 status is associated

with offspring insulin resistance regardless of antenatal micronutrient supplementation in rural Nepal. *J Nutr*. 2011;141(10):1912-7.

29. Krishnaveni GV, Hill JC, Veena SR, Bhat DS, Wills AK, Karat CL, et al. Low plasma vitamin B12 in pregnancy is associated with gestational 'diabesity' and later diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2350-8.

30. Knight BA, Shields BM, Brook A, Hill A, Bhat DS, Hattersley AT, et al. Lower circulating B12 is associated with higher obesity and insulin resistance during pregnancy in a non-diabetic white British population. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135268.

31. Solomon LR. Diabetes as a cause of clinically significant functional cobalamin deficiency. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1077-80.

32. Wiebe N, Field CJ, Tonelli M. A systematic review of the vitamin B12, folate and homocysteine triad across body mass index. *Obes Rev*. 2018;19(11):1608-18.

33. Carmel R. Subclinical cobalamin deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(2):151-8.

34. Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology*. 1995;45(8):1435-40.

35. Carmel R. Mild transcobalamin I (haptocorrin) deficiency and low serum cobalamin concentrations. *Clin Chem*. 2003;49(8):1367-74.

36. Carmel R, Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Curr Hematol Rep*. 2006;5(1):23-33.

37. Paniz C, Grotto D, Schmitt GC, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ, et al. Physiopathology of vitamin B12 deficiency and its laboratorial diagnosis. *J Bras Patol Med Lab*. 2005;41(5):323-34.

38. Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med J*. 2015;21(2):155-64.

39. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496-513.

40. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AM, La Ferrera GM, Buscema M, Rossetti P, et al. Vitamin B12 among vegetarians: status, assessment and supplementation. *Nutrients*. 2016;8(12):E767.

41. Amos RJ, Dawson DW, Fish DI, Leeming RJ, Linnell JC. Guidelines on the investigation and diagnosis of cobalamin and folate deficiencies. A publication of the British Committee for Standards in Haematology. BCSH General Haematology Test Force. *Clin Lab Haematol* 1994;16(2):101-15.

42. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med*. 1999;159(12):1289-98.

43. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem*. 2000;46(8 pt2):1277-83.

44. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):348S-58S.

45. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol*. 1990;34(2):99-107.

46. Green R. Screening for vitamin B12 deficiency: caveat emptor. *Ann Intern Med*. 1996;124(5):509-11.

47. Morkbak AL, Heimdal RM, Emmens K, Molloy A, Hvas AM, Schneede J, et al. Evaluation of the technical performance of novel holotranscobalamin (holoTC) assays in a multicenter European demonstration project. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(10):1058-64.

48. Carmel R. Measuring and interpreting holo-transcobalamin (holo-transcobalamin II). *Clin Chem*. 2002;48(3):407-9.

49. Riedel B, Bjørke Monsen AL, Ueland PM, Schneede J. Effects of oral contraceptives and hormone replacement therapy on markers of cobalamin status. *Clin Chem*. 2005;51(4):778-81.

50. Carmel R. The distribution of endogenous cobalamin among cobalamin-binding proteins in the blood in normal and abnormal states. *Am J Clin Nutr*. 1985;41(4):713-9.

51. Wickramasinghe SN, Ratnayaka ID. Limited value of serum holo-transcobalamin II measurements in the differential diagnosis of macrocytosis. *J Clin Pathol*. 1996;49(9):755-8.

52. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Elevated serum methylmalonic acid concentrations are common among elderly Americans. *J Nutr*. 2002;132(9):2799-2803.

53. Vogiatzoglou A, Oulhaj A, Smith AD, Nurk E, Drevon CA, Ueland PM, et al. Determinants of plasma methylmalonic acid in a large population: implications for assessment of vitamin B12 status. *Clin Chem*. 2009;55(12):2198-206.

54. Molloy AM, Pangilinan F, Mills JL, Shane B, O'Neill MB, McGaughy DM, et al. A common polymorphism in HIBCH influences methylmalonic acid concentrations in blood independently of cobalamin. *Am J Hum Genet*. 2016;98(5):869-82.

55. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem*. 2004;50(1):3-32.

56. Donaldson MS. Metabolic vitamin B12 status on a mostly raw vegan diet with follow-up using tablets, nutritional yeast, or probiotic supplements. *Ann Nutr Metab*. 2000;44(5-6):229-34.

57. Hill MH, Flatley JE, Barker ME, Garner CM, Manning NJ, Olpin SE, et al. A vitamin B-12 supplement of 500 µg/d for eight weeks does not normalize urinary methylmalonic acid or other biomarkers of vitamin B-12 status in elderly people with moderately poor vitamin B-12 status. *J Nutr*. 2013;143(2):142-7.

58. Kwok T, Cheng G, Lai WK, Poon P, Woo J, Pang CP. Use of fasting urinary methylmalonic acid to screen for metabolic vitamin B12 deficiency in older persons. *Nutrition*. 2004;20(9):764-8.

59. Herbert V. Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(5 Suppl):S1213-S22.

60. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency - an update. *Haematologica*. 2006;91(11):1506-12.

61. European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for cobalamin (vitamin B12). *EFSA J*. 2015;13(7):41-50.
62. Obeid R, Fedosov SN, Nexo E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(7):1364-72.
63. Watanabe F, Yabuta Y, Tanioka Y, Bito T. Biologically active vitamin B12 compounds in foods for preventing deficiency among vegetarians and elderly subjects. *J Agric Food Chem*. 2013;61(28):6769-75.
64. Institute of Medicine. A report of the standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes and Its panel on folate, other B vitamins, and choline and Subcommittee on upper reference levels of nutrients, food and nutrition board. Washington: National Academy; 1998.
65. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD. Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington: Institute of Medicine of the National Academies; 2006.
66. European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma, Italy: EFSA; 2016. 482 p.
67. Adams JF. The urinary excretion and tissue retention of Cyanocobalamin by subjects given repeated parenteral doses. *J Clin Pathol*. 1964;17:31-8.
68. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*. 2008;112(6):2214-21.
69. Yang Q, Cogswell ME, Hamner HC, Carriquiry A, Bailey LB, Pfeiffer CM, et al. Folic acid source, usual intake, and folate and vitamin B-12 status in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2006. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(1):64-72.
70. Tapola NS, Karvonen HM, Niskanen LK, Sarkkinen ES. Mineral water fortified with folic acid, vitamins B6, B12, D and calcium improves folate status and decreases plasma homocysteine concentration in men and women. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(2):376-85.
71. Winkels RM, Brouwer IA, Clarke R, Katan MB, Verhoef P. Bread cofortified with folic acid and vitamin B-12 improves the folate and vitamin B-12 status of healthy older people: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):348-55.
72. Deshmukh US, Joglekar CV, Lubree HG, Ramdas LV, Bhat DS, Naik SS, et al. Effect of physiological doses of oral vitamin B12 on plasma homocysteine - a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in India. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(5):495-502.
73. Mearns GJ, Koziol-McLain J, Obolonkin V, Rush EC. Preventing vitamin B12 deficiency in South Asian women of childbearing age: a randomised controlled trial comparing an oral vitamin B12 supplement with B12 dietary advice. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(8):870-5.
74. Devi S, Mukhopadhyay A, Dwarkanath P, Thomas T, Crasta J, Thomas A, et al. Combined vitamin B-12 and balanced protein-energy supplementation affect homocysteine remethylation in the methionine cycle in pregnant South Indian women of low vitamin B-12 status. *J Nutr*. 2017;147(6):1094-1103.
75. Refsum H, Yajnik CS, Gadkari M, Schneede J, Vollset SE, Orning L, et al. Hyperhomocysteinemia and elevated methylmalonic acid indicate a high prevalence of cobalamin deficiency in Asian Indians. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(2):233-41.
76. Yajnik CS, Deshpande SS, Lubree HG, Naik SS, Bhat DS, Uradey BS, et al. Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia in rural and urban Indians. *J Assoc Physicians India*. 2006;54:775-82.
77. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1167-72.
78. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*. 1998;92(4):1191-8.
79. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;20(3):CD004655.
80. Van Walraven C, Austin P, Naylor CD. Vitamin B12 injections versus oral supplements. How much money could be saved by switching from injections to pills? *Can Fam Physician*. 2001;47:79–86.
81. Parry-Strong A, Langdana F2, Haeusler S, Weatherall M, Krebs J. Sublingual vitamin B12 compared to intramuscular injection in patients with type 2 diabetes treated with metformin: a randomised trial. *N Z Med J*. 2016;129(1436):67-75.

**How to cite:**

Lopes SC, Gadelha DD, Carvalho MD, Fernandes VO, Montenegro RM Junior. Vitamin B12 deficiency: metabolic effects, evaluation, and treatment. *Rev Med UFC*. 2019 abr-jun;59(2):40-49.

# Avaliação da sexualidade em paciente adulta com hiperplasia adrenal congênita forma clássica não-perdedora de sal: relato de caso

## Sexuality assessment in an adult with non-salt-wasting classic form of congenital adrenal hyperplasia: case report

Ana Alice Silva Amaral<sup>1</sup>. Elisa Santos Lopes<sup>1</sup>. Zenilda Vieira Bruno<sup>1,2</sup>. Débora Fernandes Britto<sup>2</sup>.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é uma doença autossômica recessiva, que pode levar a alterações hormonais desde o início do desenvolvimento endocrinológico. As pacientes femininas com HAC com ambiguidade genital foram submetidas a um processo de virilização da genitália externa devido aos altos níveis de androgênios circulantes durante o desenvolvimento embrionário. Relatamos o caso de uma paciente com HAC e genitália ambígua submetida a cirurgias de correção genital e estudamos a sua sexualidade por meio da anamnese e do uso de um instrumento para avaliar a função sexual feminina em toda sua complexidade, o Índice de Função Sexual Feminina (*Female Sexual Function Index- FSFI*). Foi encontrada uma disfunção sexual importante e comparamos os dados obtidos com a literatura, obtendo notórias confirmações da importância do suporte psicológico, familiar e social para a saúde sexual da paciente com HAC, além do tratamento cirúrgico e hormonal.

**Palavras-chave:** Hiperplasia suprarrenal congênita. Sexologia. Sexualidade.

### ABSTRACT

The congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disorder that may lead to hormonal problems, beginning with the intrauterine development. Women with CAH with ambiguous genitalia were exposed to high levels of androgens during the embryological life. We report the case of a patient with CAH and genital ambiguity submitted to surgical genital repair and we studied her sexuality, using the Female Sexual Function Index (FSFI), a well-known questionnaire to assess the complex female sexual life. The patient was diagnosed with a sexual dysfunction and the acquired data was compared with the medical literature. We obtained data that confirms the importance of a psychological, familiar and social support to assure a healthy sexual life for the patient with CAH, as well as the surgical and hormonal therapy.

**Keywords:** Congenital adrenal hyperplasia. Sexology. Sexuality.

**Autor correspondente:** Ana Alice Silva Amaral, Rua Martinho Rodrigues, 1201, Fátima, Fortaleza, Ceará. CEP: 60415-160. Telefone: +55 85 99818-1817. E-mail: anaalicepalha@hotmail.com

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 25 Mar 2018; Revisado em: 14 Jun 2018; Aceito em: 01 Set 2018.

## INTRODUÇÃO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é uma doença autossômica recessiva, que em cerca de 95% das vezes decorre de mutações no gene CYP21A2, que, por sua vez, codifica a enzima 21-hidroxilase. A deficiência dessa enzima compromete a produção de corticosteroides, o que gera um aumento nos níveis de androgênios. Há diferentes graus de deficiência da enzima dependentes do grau de mutações no gene, o que implica em diversos níveis de androgênios e, conseqüentemente, diferentes formas clínicas.<sup>1,2</sup>

Do ponto de vista ginecológico, algumas pacientes femininas com HAC sofrem de ambiguidade genital após um processo de virilização da genitália devido aos altos níveis de androgênios séricos.<sup>3,4</sup> Essa ambiguidade genital varia de acordo com o comprometimento enzimático e pode ser classificada clinicamente utilizando a escala de Prader, segundo a aparência da genitália externa.<sup>2,5</sup>

Mesmo após procedimentos cirúrgicos e terapias farmacológicas precoces, as pacientes com HAC necessitam de acompanhamento médico e suporte psicológico regulares de modo a controlar comorbidades comuns. Dentre essas comorbidades, os distúrbios sexuais ganham destaque devido ao impacto que geram na qualidade de vida, podendo estar associados com problemas psiquiátricos, como depressão e ansiedade.<sup>1,6</sup>

O presente relato mostra o caso de uma paciente adulta com diagnóstico prévio de HAC forma clássica não-perdedora de sal submetida a cirurgias para correção de genitália ambígua. Após seis meses da última cirurgia, a paciente realizou uma avaliação de sua sexualidade, utilizando o Índice de Função Sexual Feminina (*Female Sexual Function Index- FSFI*).<sup>7,8</sup> A partir do exame clínico e do uso do FSFI, foram obtidos dados que mostram características da sexualidade dessa paciente em seus diferentes aspectos.

## RELATO DE CASO

Paciente de 20 anos, sexo feminino, confusa em relação à sua orientação sexual, referindo história de relações homossexuais irregulares e tentativas frustradas de relações com penetração vaginal com homens, acompanhada no serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) por HAC clássica forma não-perdedora de sal, foi encaminhada ao ambulatório de Ginecologia do mesmo hospital. O histórico cirúrgico prévio inclui clitoridectomia e abertura do canal vaginal na infância. Apesar disso, a paciente persistiu com queixa de constrangimento causado pelo clitóris aumentado, além de dispareunia. No histórico familiar, ganha destaque a consanguinidade dos pais.

Na inspeção da vulva, foi observado o clitóris aumentado com cerca de 2.5 cm (Figura 1). Além disso, foi constatado uma vagina estreita e a ausência de pequenos lábios (Figura 2). O exame especular e o toque vaginal não foram realizados devido à estenose vaginal.

A conduta realizada foi o encaminhamento da paciente para tratamento cirúrgico, sendo, posteriormente, submetida à vaginoplastia com cistoscopia, vaginoscopia e histeroscopia em novembro de 2015. A clitoridectomia foi realizada em junho de 2016 sem intercorrências. A paciente permaneceu em seguimento ambulatorial, utilizando moldes vaginais e mostrando resultados cirúrgicos satisfatórios com a possibilidade de passagem de espéculo e de toque vaginal após três meses (Figuras 3 e 4).

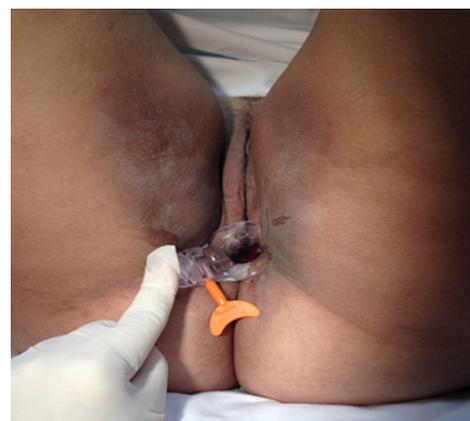
**Figura 1.** Achado de clitoromegalia.



**Figura 2.** Ausência de pequenos lábios.



**Figura 3.** Canal vaginal permitindo passagem de espéculo pequeno pós-correção cirúrgica.



**Figura 4.** Canal vaginal acessível ao toque vaginal pós-correção cirúrgica.



## METODOLOGIA

O FSFI, questionário mundialmente utilizado para avaliar a sexualidade feminina de forma multidimensional, foi utilizado para detalhar as informações relacionadas à vida

sexual da paciente após seis meses do último procedimento cirúrgico.

O instrumento é composto por 19 questões, abordando desejo, excitação, lubrificação, orgasmo e resolução. Dentro das questões, seis dimensões da sexualidade feminina são abordadas: libido, excitação, lubrificação genital, orgasmo, satisfação sexual final e dor sexual. A pontuação de cada questão varia de 0 ou 1 a 5. O cálculo dos escores de avaliação foi produzido de acordo com os domínios do ciclo de atividade sexual feminina, portanto, cada um desses domínios possui questões próprias, cujos escores são calculados separadamente por fatores de multiplicação próprios, como mostrado no Quadro 1.<sup>7-9</sup>

A pontuação final consiste na soma de todos os escores correspondentes a cada domínio da sexualidade feminina. O ponto de corte originalmente sugerido foi o de 26 pontos. Mulheres com pontuação igual ou inferior a esse valor são consideradas portadoras de alguma disfunção sexual.<sup>8</sup> O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em pesquisa, garantindo o sigilo médico e foi realizada a explicação das definições do questionário, evitando confusões terminológicas.

**Quadro 1.** Escores de avaliação por domínios.

Escore de avaliação do FSFI					
Domínio	Questões	Variação de Escore	Fator de Multiplicação	Escore Mínimo	Escore Máximo
Desejo	1, 2	1-5	0,6	1,2	6,0
Excitação	3, 4, 5, 6	0-5	0,3	0,0	6,0
Lubrificação	7, 8, 9, 10	0-5	0,3	0,0	6,0
Orgasmo	11, 12, 13	0-5	0,4	0,0	6,0
Satisfação	14, 15, 16	0 (ou 1)-5*	0,4	0,8	6,0
Dor	17, 18, 19	0-5	0,4	0,0	6,0

\*Questão 14 varia de 0-5; questões 15 e 16 variam de 1-5.

Adaptado de: Pacagnella R, Martinez EZ, Vieira EM. Validade de construto de uma versão em português do female sexual function index. *Cad Saude Pública*. 2009;25(11):2333-44.

## RESULTADOS

A correção dos defeitos anatômicos possibilitaria à paciente um progresso em sua vida sexual dificultada pela genitália ambígua. Para avaliar melhor esse possível progresso, a paciente respondeu ao instrumento FSFI, obtendo o escore total de 21,8. Essa pontuação indica uma disfunção sexual.

O domínio “Desejo” está relacionado às duas primeiras questões. Nesse domínio, a paciente obteve pontuação máxima. O segundo domínio avaliado é a “Excitação sexual”, que corresponde às questões 3 a 6. A paciente obteve a melhor pontuação possível nas questões 3, 4 e 6. Contudo, a pontuação da paciente no domínio da excitação não foi a máxima, pois indicou na questão 5 “Segurança muito baixa ou sem segurança” para ficar excitada, pontuando 4,8 no segundo domínio.

O terceiro domínio é a lubrificação e é avaliado pelas questões 7 a 10. Nas questões 7, 8 e 9 a paciente obteve escore máximo. Contudo, a pontuação nesse domínio foi apenas 5,4, pois, na questão 10, a paciente indicou ser “Difícil” manter a lubrificação até o fim da atividade ou ato sexual.

No quarto domínio, a paciente obteve um baixo escore de 2,8 ao indicar na questão 11 que “Quase nunca ou nunca” atingiu o orgasmo após estímulo ou ato sexual, assinalar, na questão 12, que foi “Ligeiramente difícil” atingir o orgasmo após estímulo ou ato sexual e que se considera “Moderadamente insatisfeita” em sua capacidade de atingir o orgasmo. A satisfação sexual é o quinto domínio avaliado pelo FSFI e está relacionado às questões 14 a 16. Nesse domínio, a paciente também obteve um escore baixo “2,8” após indicar que esteve “Moderadamente satisfeita” com a proximidade emocional

entre ela e o parceiro durante a atividade sexual e que esteve “Muito insatisfeita” com o relacionamento sexual com o parceiro durante as últimas 4 semanas. Além disso, na questão 16, a paciente indica que esteve “Moderadamente insatisfeita” com sua vida sexual nesse mesmo período.

O último domínio avaliado é a dor durante o sexo. Esse foi o domínio com a pior pontuação (zero), pois a paciente não tentou coito vaginal após as últimas duas cirurgias.

## DISCUSSÃO

A forma clássica não perdedora de sal da HAC possui graus variados de genitália ambígua. A genética é um fator de importância, e por se tratar de uma enfermidade recessiva, o fato dos pais da paciente possuírem consanguinidade é relevante. A correlação entre o grau de genitália ambígua e o grau de mutação também é relevante para nosso caso ao observar que antes das cirurgias realizadas em 2015 e em 2016, a paciente era classificada na escala de Prader como grau II devido a clitoromegalia e a fusão labial posterior, portanto, a paciente possuía um grau baixo de Prader provavelmente decorrente de um comprometimento baixo a moderado do gene CYP21A2. Pacientes com graus menores de Prader possuem um potencial maior para uma vida sexual saudável.<sup>5,10</sup>

Nossa paciente relatou não saber sua orientação sexual com certeza. Essa confusão pode estar relacionada a uma condição psiquiátrica que mostrou relação considerável em pacientes com HAC, a disforia de gênero.<sup>3</sup>

A disfunção indicada pelo FSFI foi principalmente decorrente do baixo escore nos últimos três domínios avaliados pelo

## REFERÊNCIAS

1. Nordenström A, Frisén L, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson P, et al. Sexual function and surgical outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency: clinical perspective and the patients' perception. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3633-40.
2. Frisén L, Nordenström A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson P, et al. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3432-9.
3. Pasterski V, Zucker KJ, Hindmarsh PC, Hughes IA, Acerini C, Spencer D, et al. Increased cross-gender identification independent of gender role behavior in girls with congenital adrenal hyperplasia: results from a standardized assessment of 4-to 11-year-old children. *Arch Sex Behav.* 2015;44:1363-75.
4. Parsa AA, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165(Pt A):2-11.
5. González R, Ludwikowski BM. Should CAH in females be classified as DSD? *Front Pediatr.* 2016;4:48.

### Como citar:

Amaral AA, Lopes ES, Bruno ZV, Britto DF. Avaliação da sexualidade em paciente adulta com hiperplasia adrenal congênita forma clássica não-perdedora de sal: relato de caso. *Rev Med UFC.* 2019 abr-jun;59(2):50-53.

questionário. A paciente mostrou ser difícil obter orgasmo e satisfação sexual em suas relações. A sua insegurança sexual e confusão relacionadas à orientação sexual foram evidentes em sua anamnese, o que pode justificar a sua insatisfação com a sexualidade. Importante salientar que a paciente relatou dispareunia em suas tentativas de penetração vaginal devido à estenose vaginal antes das cirurgias recentes, o que pode influenciar a sua insegurança sexual.

A melhoria da vida sexual do paciente não é restrita à correção anatômica de sua genitália. Suporte psicológico é essencial para pacientes com disfunção sexual e portadoras de HAC, seja este farmacológico ou não. Esse suporte inclui também o apoio familiar, que mostrou ser decisivo para uma vida sexual saudável em pacientes com HAC.<sup>3,6</sup>

## CONCLUSÃO

O impacto causado pela genitália ambígua causada pela HAC vai muito além da estética e da anatomia genital, considerando que a sexualidade feminina é multidimensional. A insegurança sexual mostrou bastante influência na atividade da paciente, que, apesar de possuir atualmente uma genitália feminina funcional e apta para o coito, possui grande resistência ao ato sexual, embora o desejo, excitação e lubrificação estejam preservados. A orientação sexual mostrou ser outro fator que gera insegurança para a paciente. Tais dificuldades psíquicas relacionadas à sexualidade das pacientes com HAC e genitália ambígua mostraram-se com uma significativa prevalência e são bem documentadas na literatura, que por sua vez, mostra que o suporte psicológico, social e familiar tem grande relevância na restauração da vida sexual saudável para a paciente.

6. Kanhere M, Fuqua J, Rink R, Houk C, Mauger D, Lee PA. Psychosexual development and quality of life outcomes in females with congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015;2015:21
7. Pacagnella R, Martinez EZ, Vieira EM. Validade de construto de uma versão em português do female sexual function index. *Cad Saude Pública.* 2009;25(11):2333-44.
8. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000;26(2):191-208.
9. Masters WH, Johnson VE. Human sexual response. Boston: Little Brown; 1966.
10. Gastaud F, Bouvattier C, Duranteau L, Brauner R, Thibaud E, Kuttan F, et al. Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1391-6.

# Sintomas neurológicos transitórios associados à raquianestesia - relato de caso

## Transient neurological symptoms associated to spinal anesthesia - case report

Maria Cecília Magalhães<sup>1</sup>. Josenília Maria Alves Gomes<sup>2</sup>. Ana Virgínia Tomaz Portella<sup>2</sup>. Liane Carvalho de Brito Souza<sup>2</sup>. Marcos Castelo Magalhães<sup>3</sup>.

1 Instituto Dr José Frota, Hospital Maternidade Dra Zilda Arns Neumam, Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivos:** apresentar um caso de sintomas neurológicos transitórios (SNT) de duração e apresentação pouco habitual em paciente submetida à apendicectomia sob raquianestesia. **Relato de Caso:** paciente feminina, 44 anos, submetida à raquianestesia para realização de apendicectomia. Referiu intensa sensação de choque no pé direito durante realização do bloqueio anestésico e evoluiu no pós-operatório imediato com quadro de dor, de moderada intensidade, de padrão neuropático em pé direito (dermatomo S1), além de disfunção esfinteriana. Realizou-se investigação com ressonância nuclear magnética de coluna lombar e eletroneuromiografia de membros inferiores, descartando-se etiologia infecciosa e vascular, sendo provável a causa de trauma durante a inserção da agulha de punção. O tratamento incluiu uso de antidepressivo tricíclico, corticoide e gabapentinoide com regressão completa da sintomatologia, porém lenta, num período de 3 meses. **Conclusão:** apesar do desfecho favorável na maioria dos casos de SNT, medidas de prevenção devem ser adotadas para evitar tal complicação neurológica, tais como técnica anestésica adequada, correto posicionamento na mesa cirúrgica, medidas para evitar hipotensão prolongada e isquemia neural.

**Palavras-chave:** Anestesia. Raquianestesia. Anestesia por condução.

### ABSTRACT

**Objectives:** To report a case of transient neurologic symptoms (TNS) of uncommon duration and presentation in a patient submitted to appendectomy under spinal anesthesia. **Case Report:** A 44-year-old female patient submitted to appendectomy under spinal anesthesia reported intense sensation of electric shock during the spinal anesthesia blockade procedure. The patient presented pain of moderate intensity and right foot neuropathic pattern (S1 dermatome) during the postoperative period, besides sphincter dysfunction. An MRI of the lumbar spine and an electroneuromyography discarded infectious or vascular etiologies for the patient's symptoms, which makes trauma during insertion of the puncture needle likely to be the cause of the symptoms. Treatment included the use of a tricyclic antidepressant, a corticosteroid and a gabapentinoid drug, with complete - but slow - remission of symptoms, over a three-month period. **Conclusion:** Though most cases of TNS have a positive outcome, preventive measures, such as adequate anesthesia techniques, correct positioning on the surgical table, measures to avoid prolonged hypotension and neural ischemia, must be adopted to avoid neurological complications.

**Keywords:** Anesthesia. Spinal anesthesia. Anesthesia, conduction.

**Autor correspondente:** Maria Cecília Magalhães, Rua Doutor José Lourenço, 1550, Aldeota, Fortaleza, Ceará. CEP: 60115-281. Telefone: +55 85 99719-0607. E-mail: cecimagalhaes83@gmail.com

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 29 Mai 2018; Revisado em: 30 Jul 2018; Aceito em: 14 Set 2018.

## INTRODUÇÃO

O bloqueio subaracnoideo ou raquianestesia é uma das técnicas anestésicas mais difundidas em todo o mundo. Após mais de 100 anos de evolução e aprimoramento da técnica, com redução gradual de seus efeitos adversos, a raquianestesia conquistou grande popularidade. Trata-se de técnica muito explorada pela sua simples execução, eficácia e baixos custo e toxicidade.<sup>1</sup>

Apesar da segurança da técnica e baixa incidência de complicações graves, diversos efeitos adversos foram associados ao bloqueio subaracnoideo, dentre eles: cefaleia pós-punção, lombalgia, distúrbios de micção, complicações cardiovasculares, distúrbios de coagulação, meningites e complicações neurológicas.<sup>2</sup>

As complicações neurológicas são eventos infrequentes, mas que geram grande apreensão na equipe anestésica envolvida e têm como principais fatores etiológicos trauma ocasionado pela agulha de punção e a neurotoxicidade do anestésico local.<sup>3</sup>

O objetivo deste artigo é apresentar um caso de complicação neurológica, caracterizado por sintomas neurológicos transitórios (SNT) de duração pouco habitual, em paciente submetida à raquianestesia para apendicectomia.

## RELATO DE CASO

Paciente de 44 anos, branca, casada, fisioterapeuta. Tinha antecedente mórbido de doença reumatológica a esclarecer, caracterizada por poliartrite, sacroileíte bilateral e alteração de FAN (fator anti-nuclear), Fator Reumatóide e anti-cardiolipina. Relato de episódio de trombose venosa profunda no passado, distrofia de córnea e duplicidade pielo-calicial. Foi atendida no Ambulatório de Dor do Núcleo de Atenção Médica Integrada (NAMI), 52 dias após ter sido submetida à apendicectomia sob raquianestesia em hospital privado de Fortaleza. Na ocasião, após adequada anti-sepsia toracolumbar, realizou-se punção subaracnoidea mediana com agulha de Quincke 26G ao nível do espaço L2-L3. Durante a introdução da agulha, paciente referiu forte sensação de choque nos membros inferiores, principalmente no membro inferior direito. Após refluxo de líquido límpido, a solução anestésica foi injetada, sem queixas algicas. Foram utilizados 4 ml de Bupivacaína hiperbárica 0,5% e 80 mcg de Morfina, totalizando 4,4 ml de solução. O procedimento cirúrgico transcorreu sem maiores intercorrências. No pós-operatório imediato, após recuperação da anestesia, a paciente evoluiu com episódios de urgência urinária e fecal, parestesias e dor em choque no pé direito (dermatomo S1), além de câimbras aos movimentos de dorsiflexão e extensão plantar do mesmo pé. Vinha em uso de Etna® 3 vezes ao dia, amitriptilina 12,5mg/noite e prednisona 60mg/dia desde a alta hospitalar. Relatou melhora da sintomatologia com o início do tratamento, apresentando redução progressiva dos episódios de urgência urinária e fecal, porém, ainda com queixas de dor tipo choque com Escala Verbal Numérica (EVN)=7 e parestesias no pé direito. Foi realizado exame neurológico sensitivo e motor dos membros inferiores que foi normal. A

eletro-neuromiografia dos membros inferiores também não evidenciou anormalidades e a ressonância nuclear magnética de coluna lombar mostrou abaulamento discal difuso em L4-L5, sem sinais de compressão radicular, abscessos ou hematomas. Optamos por manter as medicações prescritas e associar pregabalina 75mg/noite. Na consulta seguinte, 80 dias após o procedimento anestésico-cirúrgico, a paciente retornou referindo melhora do quadro algico (EVN=3), com choques ocasionais no pé direito no dermatomo S1 e redução da intensidade e frequência das câimbras, sem queixas esfinterianas. Foi suspenso Etna® e mantida a prescrição de amitriptilina 12,5mg/noite e pregabalina 75mg/noite. Houve melhora progressiva dos sintomas, com completa recuperação, cerca de 4 meses após o procedimento.

## DISCUSSÃO

Sintomas neurológicos transitórios (SNT) foram descritos por Schneider e col em 1993<sup>4</sup> e caracterizados inicialmente como um quadro de dor nas costas, que irradia-se para nádegas e face dorsolateral das pernas, podendo ser acompanhada por disestesias. Geralmente restrita aos dermatomos L5-S1, esta dor inicia-se nas primeiras horas que seguem a regressão da anestesia subaracnoidea, sempre após um período livre de sintomas. A dor, na maioria dos casos, é de moderada intensidade, com duração média de 2 a 3 dias. Os reflexos músculo-tendinosos e as funções vesical e intestinal costumam estar preservados. Amplo estudo prospectivo sobre complicações em mais de 100.000 casos de anestésias regionais, encontrou uma incidência de 0,04% de SNT após raquianestesia e 0,01% após anestesia peridural.<sup>5</sup> Lesão neurológica permanente, caracterizada por persistência dos sintomas após 3 meses, também é evento extremamente raro. Sua incidência é de 0,07% nas anestésias espinhais, sendo de 0,1% após anestesia peridural e 0,03% após anestesia subaracnoidea.<sup>6</sup>

O tipo de anestésico utilizado no bloqueio parece interferir na incidência de SNT, bem como a posição que o paciente permanece durante o procedimento cirúrgico. SNT tipicamente ocorrem após anestesia subaracnoidea em que foi usada lidocaína, sendo este anestésico considerado fator predisponente para a complicação. A incidência de SNT varia de 10-37% com uso de lidocaína hiperbárica a 5%, 0 a 3% com bupivacaína, 30 a 37% com mepivacaína e 6,8% com tetracaína.<sup>7</sup> Pacientes que permanecem em posição de litotomia no intra-operatório tem incidência de SNT de 30 a 36%,<sup>8</sup> enquanto que pacientes que permanecem com o joelho flexionado para realização de artroscopia apresentam incidência entre 18 e 22% e pacientes em posição supina, entre 4 e 8%.<sup>8</sup>

Dentre os possíveis fatores etiológicos envolvidos no aparecimento de SNT, podemos citar: trauma da medula espinhal ou raízes nervosas provocado pela agulha de punção ou cateter, toxicidade do anestésico local, isquemia neural, infecções e má-distribuição do anestésico local.

As lesões originárias do trauma desencadeado pela agulha de punção ou pelo cateter raramente resultam em lesões neurológicas permanentes ou incapacitantes. Sempre que a agulha de punção se afasta da linha média, seja intencionalmente (punções paramedianas), seja acidentalmente, existe o risco de trauma da raiz nervosa. Estruturas vasculares também localizam-se lateralmente à medula e lesões nestes vasos podem causar hematomas ou interromper o fluxo sanguíneo para a região.<sup>3</sup> Punções realizadas acima de L3 e o uso de agulhas em ponta de lápis, quando é necessário introduzir a agulha numa maior extensão para obtenção de líquido, também podem resultar em trauma medular direto ou das raízes que constituem a cauda equina. É sempre recomendável que, ao se puncionar o espaço subaracnóideo, não se faça progressão demasiada da agulha. Após sentir a perfuração da dura-máter e aracnoide, deve ser observado o gotejamento de líquido, cuja presença é suficiente para injetar a solução em local adequado, minimizando o risco de lesão neural. A parestesia unilateral em território de um dermatomo é indicador clássico de introdução da agulha proximalmente ao nervo, e a sua ocorrência durante a realização do bloqueio pode representar fator de risco para o surgimento de SNT. Auroy e col observaram em seu estudo que 2/3 dos pacientes com complicações neurológicas queixaram-se de dor durante a introdução da agulha ou injeção do anestésico local.<sup>5</sup> A passagem ou presença de um cateter constitui fonte adicional de trauma, podendo dobrar a incidência de parestesias em técnicas contínuas quando comparadas às técnicas por punção única.<sup>9</sup> Para se evitar a lesão por agulha e cateter, recomenda-se que a punção lombar seja efetuada abaixo de L3, visto que em até 60% dos adultos a medula termina no nível da vértebra L1, em 30% termina no nível da vértebra T12 e em 10% dos casos no nível da vértebra L3. Os bloqueios devem ser realizados preferencialmente com pacientes acordados ou sob leve sedação, para que possam relatar a ocorrência de sintomas, como dor e parestesias, durante a realização do mesmo.<sup>10</sup>

Em relação à neurotoxicidade direta dos anestésicos locais, estudos laboratoriais comprovaram a sua ocorrência, não permitindo descartá-la como fator causal dos SNT. No entanto, diferentemente do que ocorre na síndrome da cauda equina, SNT foram observados na vigência do uso de lidocaína em concentrações tão baixas quanto 0,5%, de modo que altas concentrações de anestésicos locais não parecem ser importantes para determinar sua ocorrência. Em estudo com o objetivo de determinar se os SNT eram resultado de neurotoxicidade direta da lidocaína, pacientes que apresentaram esses sintomas foram avaliados com auxílio de eletroneuromiografia, estudos de condução nervosa e potenciais evocados somato-sensoriais e não foram observadas quaisquer alterações eletrofisiológicas nesses pacientes, não corroborando a hipótese de toxicidade direta.<sup>11</sup> Atualmente acredita-se que a lidocaína, por determinar maior relaxamento muscular, propicia estiramento musculoesquelético e dor quando o paciente permanece em posição de litotomia.<sup>3</sup>

Um outro possível fator etiológico é a isquemia da medula espinal e das raízes nervosas, a qual pode ocorrer em

situações de hipotensão prolongada ou uso de vasoconstritores. O estiramento de raízes lombares e sacrais secundário ao relaxamento muscular do bloqueio e ao posicionamento cirúrgico também poderia provocar uma redução do fluxo sanguíneo local, gerando isquemia e favorecendo a ação tóxica dos anestésicos, mesmo em baixas concentrações.<sup>3</sup>

Sabe-se que a baricidade e a osmolaridade da solução, a adição de vasoconstritor e a concentração do anestésico local não são fatores determinantes para o aparecimento de SNT,<sup>12</sup> assim como o tipo e calibre da agulha.

Neste relato de caso, a paciente referiu intensa parestesia em membros inferiores durante a realização do bloqueio. Além disso, a punção foi realizada ao nível L2-L3, considerado espaço de exceção para realização do bloqueio. Os espaços L3-L4 e L4-L5 são os mais seguros no tocante à localização do cone medular e densidade de raízes nervosas. Essas observações sugerem lesão traumática de alguma raiz nervosa ou do próprio cone medular como principal causa da complicação apresentada. Embora o desfecho clínico seja favorável na maioria dos casos de SNT, é de grande importância que as orientações técnicas sejam rigorosamente seguidas para prevenir tal complicação. Na ocorrência de parestesias durante a punção, é imperioso retroceder a agulha e reposicioná-la, ou mesmo que seja realizada nova punção em diferente espaço, e que nenhuma injeção de anestésico ocorra na vigência de dor ou parestesias. Atenção especial deve ser dada ao posicionamento cirúrgico, especialmente quando se utiliza posição de litotomia e *frog leg*, bem como à escolha criteriosa e identificação do espaço intervertebral mais seguro para realização da punção.

O tratamento desta complicação costuma ser feito com medicamentos sintomáticos, como analgésicos comuns e adjuvantes para o controle da dor, além de medidas fisioterápicas nos casos persistentes e de déficit motor e/ou esfínteriano. Antidepressivos tricíclicos, duais e gabapentinóides estão entre os adjuvantes de escolha para tratamento da dor neuropática. O uso de corticoides em altas doses na fase aguda do trauma espinal (primeiras 8 horas) diminui significativamente o déficit neurológico. O benefício desses agentes ainda não foi estabelecido em lesões secundárias à anestesia espinal.<sup>13</sup>

No caso apresentado, houve recuperação mais lenta que o habitual quando se compara à evolução típica de SNT. No entanto, a recuperação completa, dentro de um período de aproximadamente 3 meses, sem qualquer seqüela neurológica, bem como exames de imagem e eletroneuromiografia de membros inferiores normais, reforçam esse diagnóstico.

## CONCLUSÃO

Apesar do desfecho favorável na maioria dos casos de SNT, medidas de prevenção devem ser adotadas para evitar tal complicação neurológica, tais como técnica anestésica adequada, correto posicionamento na mesa cirúrgica, medidas para evitar hipotensão prolongada e isquemia neural, proporcionando ao paciente plena e rápida recuperação anestésico-cirúrgica.

## REFERÊNCIAS

1. Cangiani LM, Cangiani LH, Lutti MN, Esteves LO. Anestesia subaracnóidea. In: Cangiani LM, Slullitel A, Potério GM, Pires OC, Posso IP, Nogueira CS, et al. Tratado de anesthesiologia. 7. ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2011. p. 1479-1514.
2. Rocha RO, Teixeira MJ, Yeng LT. Lesão neurológica transitória associada à anestesia subaracnóidea: relato de caso. *Rev Dor*. 2009;10(1):74-7.
3. Ganem EM, Castiglia YM, Vianna PT. Complicações neurológicas determinadas pela anestesia subaracnóidea. *Rev Bras Anesthesiol*. 2002;52(4):471-80.
4. Schneider M, Ettlin T, Kaufmann M, Schumacher P, Urwyler A, Hampl K, et al. Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine. *Anesth Analg*. 1993;76(5):1154-7.
5. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology*. 1997;87(3):479-86.
6. Dahlgren N, Tornebrandt K. Neurological complications after anaesthesia. A follow-up of 18000 spinal and epidural anaesthetics performed over three years. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39(7):872-80.
7. Faccenda KA, Finucane BT. Complications of regional anaesthesia: incidence and prevention. *Drug Saf*. 2001;24(6):413-42.
8. Ganem EM. Bloqueio do neuroeixo-fatores que interferem no desfecho pós-operatório. In: Cavalcanti IL, Cantinho FA, Assad A. Medicina perioperatória. Rio de Janeiro: Sociedade de Anesthesiologia do Estado do Rio de Janeiro; 2006. p. 1071-7.
9. Gentili F, Hudson AR, Hunter D, Kline DG. Nerve injection injury with local anesthetic agents: a light and electron microscopic, fluorescent microscopic and horseradish peroxidase study. *Neurosurgery*. 1980;6(3):263-72.
10. Wong CA. Neurologic deficits and labor analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:341-51.
11. Pollock JE, Burkhead D, Neal D. Spinal nerve function in five volunteers experiencing transient neurologic symptoms after lidocaine subarachnoid anesthesia. *Anesth Analg*. 2000;90:658-65.
12. Pollock JE, Neal JM, Stephenson CA, Willey CE. Prospective study of the incidence of transient radicular irritation in patients undergoing spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1996;84(6):1361-7.
13. Mendes FM, Luft A, Gomes LC. Déficit neurológico após bloqueio espinhal: relato de caso. *Rev Bras Anesthesiol*. 1999; 49(1):38-9.

### Como citar:

Magalhães MC, Gomes JM, Portella AV, Souza LC, Magalhães MC. Sintomas neurológicos transitórios associados à raquianestesia - relato de caso. *Rev Med UFC*. 2019 abr-jun;59(2):54-57.

# Bloqueio de nervo safeno e nervo ciático para síndrome dolorosa complexa regional tipo II em membro inferior

## Saphenous and ciatic nerves blockade in order to treat type II Complex Regional Pain Syndrome in lower limb

Camila de Melo Matos Lins Becco<sup>1</sup>. Josenília Maria Alves Gomes<sup>2</sup>.

1 Instituto Dr José Frota, Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

A Síndrome Dolorosa Complexa Regional (SDCR) é uma desordem dolorosa que leva a sério comprometimento na qualidade de vida dos pacientes acometidos e que, muitas vezes, necessita de abordagens mais invasivas para obter algum conforto. A técnica clássica para abordagem da SDCR em membros inferiores, ou seja, o bloqueio do gânglio simpático lombar, apesar de ser efetiva, traz algumas complicações que podem ser atenuadas ou mesmo evitadas com técnicas mais modernas e mais baratas como o bloqueio de nervos periféricos guiados por ultrassonografia. O objetivo do presente artigo é relatar o caso de um paciente com SDCR tipo II em membro inferior refratário à terapia medicamentosa que obteve sucesso terapêutico através do bloqueio dos nervos safeno e ciático guiados por ultrassonografia.

**Palavras-chave:** Síndrome Dolorosa Complexa Regional. Síndrome Dolorosa Complexa Regional tipo II. Ultrassonografia intervencionista. Bloqueio de nervos. Dor neuropática.

### ABSTRACT

The Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) is a painful condition that leads to severe decrease of patient's quality of life and, frequently, demands more invasive procedures to achieve some relieve. The traditional management to treat CRPS in lower limbs, it means, the lumbar sympathetic block, although effective, brings some complications that can be healed or even avoided with more recent and cheaper approaches as ultrasound-guided peripheral nerve block. The purpose of this article is to report the case of a patient with lower limbs CRPS type 2 refractory to medication that obtained therapeutic success due to ultrasound-guided saphenous and sciatic nerve blocks.

**Keywords:** Complex Regional Pain Syndromes. Complex Regional Pain Syndrome Type II. Ultrasound, interventional. Nerve blockade. Neuropathic pain.

**Autor correspondente:** Camila de Melo Matos Lins Becco, Marcos Macedo, 1460, Aldeota, Fortaleza, Ceará. CEP: 60150-190. Telefone: +55 85 98200-3006. E-mail: camilalinsce@hotmail.com

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 19 Abr 2018; Revisado em: 01 Out 2018; Aceito em: 03 Out 2018.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome Dolorosa Complexa Regional (SDCR) é uma síndrome dolorosa neuropática, caracterizada por dor intensa em uma extremidade, desproporcional ao evento desencadeante.<sup>1</sup> O diagnóstico é essencialmente clínico. O paciente deve apresentar pelo menos um sinal/sintoma em três das seguintes categorias: alterações sensoriais (hiperestesia/alodínea), vasomotoras (da temperatura ou da sudorese do membro afetado comparado ao não acometido), sudomotoras/edema e motoras/tróficas (das unhas, cabelos ou pele). Nenhum outro diagnóstico justifica os sinais e sintomas do paciente.<sup>2</sup> A SDCR é classificada em dois tipos: I e II, diferem entre si basicamente pela presença de lesão nervosa real, presente no subtipo II e ausente no I.<sup>3</sup> Os eventos mais relacionados ao desenvolvimento dessa síndrome são fraturas, entorses e imobilizações, mas até 7% dos casos ocorrem sem nenhum trauma conhecido.<sup>4,5</sup> As fraturas lideram como principal fator desencadeante,<sup>6</sup> e a razão entre homens e mulheres varia de 1:2 e 1:4. A evolução dessa síndrome tende a ser pior em pacientes com lesões nas extremidades superiores comparado àqueles com lesões em membros inferiores (MMII), lesões outras que não fraturas, na SDCR “fria” (crônica) comparada à SDCR “quente” (aguda) e naqueles que apresentam lesão de nervos motores em relação àqueles com lesão de nervos sensitivos.<sup>6</sup> A idade média dos pacientes é em torno de 41,6 anos.<sup>1</sup>

Essa síndrome causa grande prejuízo na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. O tratamento é dificultado pela escassez de conhecimentos sobre sua etiologia, limitando o desenvolvimento de terapias mais direcionadas para sua abordagem.<sup>1</sup> A maioria das medicações de primeira-linha no tratamento da SDCR tem sido investigadas na abordagem de outras desordens neuropáticas e então aplicadas para SDCR com resposta terapêutica variável. As modalidades terapêuticas predominantes são fisioterapia, agentes farmacológicos e procedimentos intervencionistas.<sup>1</sup>

O presente trabalho visa relatar o caso de um paciente com SDCR tipo II em membro inferior refratário à terapia medicamentosa que obteve sucesso terapêutico através de uma abordagem intervencionista da dor por meio de bloqueio dos nervos safeno e ciático guiados por ultrassonografia.

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 40 anos, encaminhado para clínica da dor em maio de 2012 com queixa de dor intensa (Escala Visual Numérica (EVN) de 8), alodínea importante, e parestesia e paresia no pé esquerdo 6 meses após cirurgia para tratamento de fratura exposta no tornozelo esquerdo por queda da própria altura. Foram realizadas três cirurgias entre outubro e dezembro do mesmo ano para tratamento da fratura. A dor era descrita como em “pontadas”, de caráter constante, com significativo comprometimento na realização das atividades de vida diária. Fazia uso de codeína com paracetamol e carbamazepina, mas a resposta analgésica era insatisfatória, além de apresentar muitos efeitos colaterais. A carbamazepina foi substituída pela gabapentina, cuja dose foi aumentada

gradualmente até atingir 1200 mg/dia. Nas consultas subsequentes, em virtude da persistência do quadro algico, foi associada amitriptilina até atingir dose de 50 mg/dia e a associação codeína-paracetamol foi substituído por codeína, medicação que chegou a usar na dose de 240 mg/dia. Realizou eletroneuromiografia, cujo laudo mostrou “mononeuropatia sensitivo-motora, axonal, de nervo tibial posterior direito a nível de tornozelo”.

Diante da ausência de melhora do quadro algico durante os 2 anos de tratamento clínico, em novembro de 2014, optou-se por indicar bloqueio analgésico do nervo ciático e do nervo safeno guiados por ultrassom, baseados nas áreas com maior intensidade da dor e da alodínea referidas pelo paciente. Esses sintomas correspondiam aos dermatômos inervados por esses dois nervos. Os bloqueios eram semanais durante o 1º mês, quinzenais durante os dois meses seguintes e mensais daí em diante. A solução analgésica consistia em 8mL de levobupivacaína a 0,5%, 50mcg de fentanil, 150mcg de clonidina e 3ml de água destilada, totalizando 15ml de solução distribuídos meio a meio para bloqueio dos nervos safenos e ciático. Paciente relatou melhora significativa da dor já no primeiro bloqueio, com EVN de 9 antes do bloqueio para EVN de 0 imediatamente após bloqueio. No quarto dia, sentiu desconforto, atribuindo EVN de 3 para queixa. Nos bloqueios subsequentes, manteve boa resposta analgésica, mesmo após período mais extenso entre bloqueios (repetição mensal). Diante da melhora, foi iniciado desmame da codeína, reduzida a dose da gabapentina para 2x/dia e da amitriptilina para 25 mg/dia. Manteve essa prescrição até o quinto mês após início dos bloqueios, momento em que foi relatado esse caso (abril de 2015). O paciente teve bom controle algico durante os cinco meses de tratamento, com EVN entre 1 e 2, e melhora importante na qualidade de vida.

## DISCUSSÃO

Múltiplas modalidades terapêuticas têm sido estudadas por suas habilidades em interromper a via simpática, pois acredita-se que haja participação desse sistema na perpetuação da dor neuropática da SDCR.<sup>7</sup>

Os bloqueios mais utilizados para abordagem da SDCR em membros superiores e inferiores são, respectivamente, bloqueio do gânglio estrelado e bloqueio do gânglio simpático lombar.<sup>8</sup>

O bloqueio simpático lombar é indicado para diagnóstico, prognóstico e tratamento de condições associadas a disfunções simpáticas como a SDCR tipos I e II, herpes zóster, dor do membro fantasma e doença vascular periférica inoperável de membros inferiores.

Apesar de efetivo no alívio da dor em muitos pacientes, alguns fatores tornam a aplicabilidade do bloqueio do plexo lombar pouco atraente. Para realizá-lo, o paciente deve ser posicionado em decúbito ventral com um coxim abaixo do abdômen para fletir a coluna lombar. É realizado sob fluoroscopia impondo à

equipe que realiza esse procedimento uma constante exposição à radiação e seus efeitos deletérios a longo prazo.<sup>9</sup> Em virtude da proximidade das raízes nervosas e da medula espinhal, esse procedimento deve ser realizado por profissionais habilitados na anatomia da região o que requer uma curva de aprendizado mais demorada para realização com segurança desse procedimento. Outras desvantagens são: risco potencial de lesão de vísceras abdominais (proximidade da cavidade peritoneal); injeção epidural, subdural ou subaracnoide da solução; trauma de disco intervertebral, medula espinhal e raízes nervosas e infecção (por exemplo, discite).<sup>9</sup>

Uma alternativa ao bloqueio simpático lombar, consiste no bloqueio de nervos periféricos guiados por ultrassonografia. Além de dispensar a utilização de fluoroscopia, não está associado à ocorrência dos eventos adversos relacionados ao bloqueio do plexo lombar, a curva de aprendizado é menor e o conforto para o paciente superior, visto que pode ser feito em nível ambulatorial e não requer decúbito ventral para realização.

As técnicas de bloqueios nervosos guiados por ultrassom baseiam-se na visualização direta das estruturas nervosas, da agulha de bloqueio e das estruturas anatômicas adjacentes. Desta maneira, é possível depositar a solução de anestésico local e adjuvantes em torno dos nervos acometidos e acompanhar a sua dispersão em tempo real, obtendo-se, assim, um bloqueio mais eficaz e seguro. Para SDCR em MMII podemos realizar os bloqueios dos nervos ciáticos ou suas subdivisões, tibial e fibular comum, associado ao bloqueio do nervo femoral ou do seu ramo, o nervo safeno, pois essas estruturas nervosas são responsáveis pela inervação sensitiva e motora dos MMII. O bloqueio do nervo ciático em associação ao nervo safeno guiados por ultrassonografia tem sido utilizado para prover anestesia e analgesia pós-operatória para cirurgias em MMII. Esses bloqueios também têm sido utilizados como ferramentas diagnósticas para avaliar se, diante da realização de um bloqueio neural diferencial, baseado nos referenciais anatômicos, a dor é decorrente de determinado nervo.<sup>8</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Benzon H, Rathmell J, Wu CL, Turk DC, Argoff CE, Hurley RW. *Practical Management of Pain*. 5. ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. 1115p.
2. Harden RN. Objectification of the diagnostic criteria for CRPS. *Pain Med*. 2010;11(8):1212-5.
3. Toth C, Moulin DE. *Neuropathic pain: causes, management and understanding*. New York: Cambridge University Press; 2013. 368p.
4. Schwartzman RJ, Erwin KL, Alexander GM. The natural history of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*. 2009;25(4):273-80.
5. de Rooij AM, Perez RS, Huygen FJ, van Eijs F, van Kleef M, Bauer MC, et al. Spontaneous onset of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain*. 2010;14(5):510-3.
6. Demir SE, Ozaras N, Karamehmetoglu SS, Karacan I, Aytakin E. Risk factors for complex regional pain syndrome in patients with traumatic extremity injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2010;16:144-8.
7. Xanthos DN, Bennett GJ, Coderre TJ. Norepinephrine-induced nociception and vasoconstrictor hypersensitivity in rats with chronic post-ischemia pain. *Pain*. 2008;137:640-51.
8. Waldman SD. *Comprehensive atlas of ultrasound-guided pain management injection techniques*. Philadelphia: Wolter Kluwer; 2014. 1205 p.
9. Waldman SD. *Atlas of interventional pain management*. 3. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. 371 p.
10. Szerb J, Persaud D. Long current impulses may be required for nerve stimulation in patients with ischemic pain. *Can J Anaesth*. 2005;52:963-6.

Poucos estudos relacionam utilização dos bloqueios de nervos periféricos em MMII e terapia intervencionista da dor. Um estudo mostrou que o bloqueio do nervo ciático contínuo tem sido usado para analgesia e simpatólise em pacientes com dor induzida por isquemia.<sup>10</sup> Um outro, de 2009, mostrou que o bloqueio único ou contínuo do nervo femoral pode ser usado com o bloqueio do ciático para dor crônica e tratamento de úlcera de pressão.<sup>11,12</sup>

No caso apresentado, em consonância com as orientações da escala modificada da dor da OMS, diante da falha da terapia farmacológica com diferentes agentes, indicamos medidas intervencionistas, optando-se pela realização do bloqueio analgésico guiado por ultrassom dos nervos safeno e ciático. A escolha desses dois nervos decorre da região onde o paciente queixava-se de dor mais intensa, ou seja, região medial do pé (inervação do safeno) e região dorso-lateral do pé (inervação do ciático).

O bloqueio do ciático guiado por ultrassonografia pode ser realizado na fossa poplíteica e a injeção da solução anestésica pode ser feita na bainha epidural comum que envolve os nervos tibial e fibular comum. O bloqueio do nervo safeno no nível trans-sartorial promove adequada analgesia da porção medial da perna e tornozelo, sem causar fraqueza da musculatura do quadríceps, observado nos bloqueios do safeno em níveis mais altos (perifemorais) e, por isso, foi o nível escolhido.

Apesar de os bloqueios simpáticos proporcionarem redução na dor ao bloquear a contribuição do simpático na SDCR, esse alívio perdura por curto intervalo de tempo na maioria dos pacientes tratados. Isso significa que os pacientes devem continuar sendo submetidos a esses bloqueios frequentemente, como terapia de manutenção.

A terapia intervencionista da dor deve proporcionar um alívio tal da dor que habilite o paciente a realizar fisioterapia para restauração funcional, além de terapia multidisciplinar, não devendo, portanto, atuar como modalidade terapêutica isolada.

11. Wilkes D, Ganceres N, Doulatram G, Solanki D. Alcohol neurolysis of the sciatic and femoral nerves to improve pressure ulcer healing. *Pain Pract.* 2009;9(2):145-9.

12. Nayak S, Roberts S, Cunliffe M. Management of intractable pain from a chronic dislocated hip in an adolescent. *Paediatr Anaesth.* 2008;18:357-8.

**Como citar:**

Becco CM, Gomes JM. Bloqueio de nervo safeno e nervo ciático para síndrome dolorosa complexa regional tipo II em membro inferior. *Rev Med UFC.* 2019 abr-jun;59(2):58-61.

# Transvaginal repair of ureteral transection post gynecological surgery: a case report

## Reparo transvaginal de transecção ureteral após cirurgia ginecológica: relato de caso

Andreisa Paiva Monteiro Bilhar<sup>1</sup>. Thais Fontes de Magalhães<sup>2</sup>. Leonardo Robson Pinheiro Sobreira Bezerra<sup>1</sup>. Sara Arcanjo Lino Karbage<sup>1</sup>. José Ananias Vasconcelos Neto<sup>1,3</sup>. Kathiane Lustosa Augusto<sup>1</sup>.

1 Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil. 3 Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### ABSTRACT

**Introduction:** Ureteral injuries are relatively common in gynecological procedures. The repair of such injuries has traditionally been done through open surgery; however, minimally invasive techniques have become an option in some cases. We report the case of a ureteroureteral anastomosis successfully transvaginally approached. **Case report:** a 70-year-old woman developed hydronephrosis and acute renal failure after vaginal hysterectomy, parametrectomy, McCall culdoplasty, sacrocolpopexy, posterior colpoplasty and perineoplasty. She was reoperated, and had bilateral ureteral injuries correctly identified and repaired through the vaginal route. **Discussion:** Difficulties encountered during transvaginal surgery include ureter identification and the narrow surgical field. In order for a vaginal repair to be performed, surgeons must have expertise with vaginal surgery and know the anatomy of the ureter as seen through the vagina. Additionally, JJ stents can be used to facilitate repair. **Conclusion:** Vaginal repair of ureteral injuries is feasible and has potentially less morbidity than the standard abdominal approaches, but further studies are needed in order to determine its efficacy and complication rates.

**Keywords:** Ureter. Gynecologic surgical procedures. Surgical procedures, operative.

### RESUMO

**Introdução:** Lesão ureterais são relativamente comuns em procedimentos ginecológicos. Seu reparo tem sido tradicionalmente feito por cirurgia aberta, porém, técnicas minimamente invasivas têm se tornado opção em casos selecionados. Reportamos aqui o caso de uma anastomose uretero-ureteral realizada via vaginal. **Relato de caso:** Uma mulher de 70 anos evoluiu com hidronefrose e falência renal aguda após procedimento uroginecológico. Durante a reabordagem, foram identificadas lesões ureterais bilaterais, sendo as mesmas corrigidas pela via vaginal. **Discussão:** Dificuldades encontradas durante a abordagem vaginal de tais lesões incluem a identificação do ureter e o campo cirúrgico reduzido. Tal abordagem é possível se o cirurgião tem experiência com cirurgia vaginal e conhece a anatomia do ureter vista por esse campo. O cateter ureteral pode ser usado para facilitar tal reparo. **Conclusão:** O reparo via vaginal de lesões ureterais é factível e tem, potencialmente, menor morbidade que a abordagem abdominal; porém, mais estudos são necessários para determinar sua eficácia e taxas de complicação.

**Palavras-chave:** Ureter. Procedimentos cirúrgicos em ginecologia. Procedimentos cirúrgicos operatórios.

**Corresponding author:** Thais Fontes de Magalhães, Hospital das Clínicas, Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255, 10º andar, São Paulo, São Paulo. CEP: 05403-000. Telephone: +55 85 99700-5858. E-mail: thaisfdemagalhaes@gmail.com

**Conflict of interests:** The authors have no conflicts of interest to declare.

Received: 13 Aug 2018; Revised: 01 Oct 2018; Accepted: 03 Oct 2018.

## INTRODUCTION

Although rare in most surgeries, ureteral lesions are relatively common complications of gynecological procedures.<sup>1</sup> The ureter is located 2-3 centimeters to the side of the cervix uteri, which makes it especially vulnerable to being injured or obstructed.<sup>2</sup> Gynecological interventions account for 52 to 82% of reported ureteral injuries,<sup>1,3</sup> and the incidence of ureteral lesions ranges from approximately 0.04% to 11% in gynecological surgeries.<sup>1,4-7</sup> Ideally, ureteral injuries should be identified and treated intraoperatively. Nonetheless, most injuries go unnoticed until the postoperative period,<sup>3</sup> when patients present clinical symptoms such as lower back pain, nausea or vomiting; or findings suggestive of peritonitis, fever or leukocytosis.<sup>2</sup> If a lesion is suspected in the postoperative period, an excretory urography could be ordered, although ultrasound and computerized tomography (CT) may also show hydronephrosis or an intra-abdominal abscess.<sup>8</sup> Delays in diagnosis of such injuries may lead to significant scarring and renal failure.

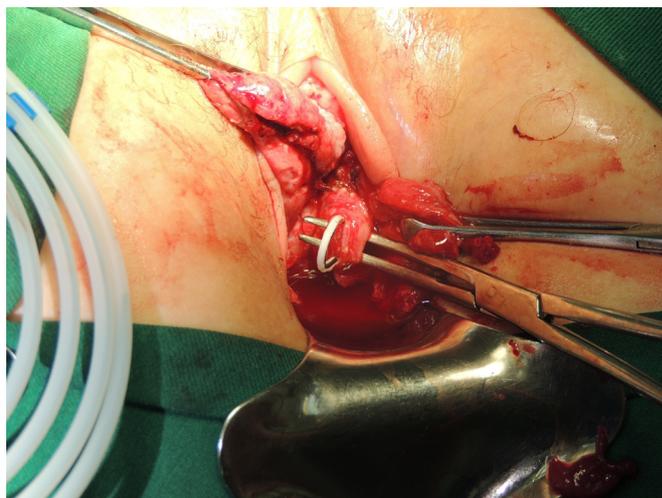
Repair has traditionally been done through open surgery. However, recent developments in pelvic and laparoscopic surgery, along with the known benefits of minimally invasive procedures, suggest that using less invasive approaches may be an option in such cases.<sup>2</sup> In this article, we report the case of a ureteroureteral anastomosis, successfully approached transvaginally, to correct bilateral ureteral injuries in a patient who had previously undergone gynecologic surgery. Ethics committee approval has been obtained for this report at Hospital Geral de Fortaleza.

## CASE REPORT

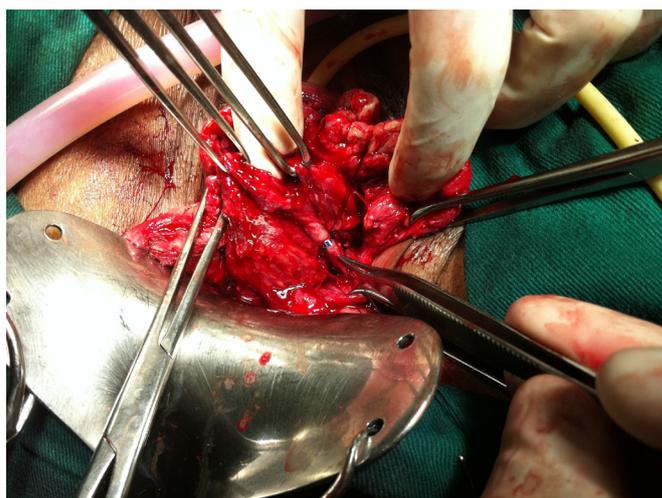
A 70-year-old female, referred to our service due to a 2-year history of uterine prolapse associated with urinary incontinence symptoms, underwent vaginal hysterectomy, parametrectomy, McCall culdoplasty, posterior colpoplasty and perineoplasty. On post-operative day one, the patient was anuric. Pelvic examination revealed no apparent fistulas, while a sonogram of the urinary tract showed bilateral hydronephrosis and little to no urine in the bladder. Serum creatinine levels were 7.2 mg/dl and blood urea nitrogen (BUN) levels were 42.1 mg/dl.

This patient was then reoperated in order to have JJ stents placed (Figures 1 and 2) and the ureteric reanastomosis performed (Figure 3). On lithotomy position and under general anesthesia, we intended to proceed with cystoscopy to catheterize the ureters; however, the cystoscope failed to pass. Using a vaginal approach, the sutures in the posterior vaginal wall and vaginal cuff were then removed. Through this view, sectioned portions of the right ureter were identified, a JJ stent was placed, and the ureter was reanastomosed termino-terminally. Following, a partial section in the left ureter was identified, a JJ stent was again placed on this side, and the left ureter was likewise anastomosed. A cystoscopy was then performed, and the end of both JJ stents were visualized exiting the ureteral os (orifice). The surgical field was then inspected and the vaginal mucosa was sutured.

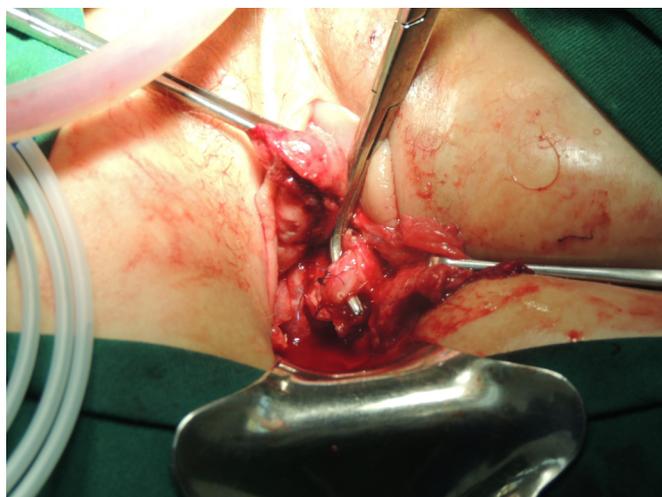
**Figure 1.** Transvaginal JJ stent insertion in the individualized ureter.



**Figure 2.** Transvaginal view of the individualized ureter (with JJ stent), before being reanastomosed (shown with Adson forceps).



**Figure 3.** Individualized ureter after transvaginal reanastomosis (shown with Mixer forceps).



Her acute renal failure significantly improved, and this patient presented with spontaneous diuresis on the first day after her second surgery. On post-operative day three, new laboratory exams showed BUN and serum creatinine levels of 15.2 mg/dl and 1.2 mg/dl, respectively. A new sonogram showed left-sided pielectasis and JJ stents correctly placed. This woman was discharged and continued to receive outpatient care, with normal kidney function at follow-up.

## DISCUSSION

Ureteral injuries are potential complications of gynecologic procedures.<sup>9</sup> Its incidence varies greatly depending on the procedure performed: from 0.04-2% in vaginal hysterectomies,<sup>1,4</sup> 0.3-1.3% in robotic/laparoscopic hysterectomy<sup>4,10</sup> and 0.18%-1% in abdominal hysterectomies<sup>4,5</sup>, to 1-11% in uterosacral ligament colposuspension.<sup>6,7,11</sup> A study in a tertiary-level care center showed that ureteral repair was needed in 0.26% of the 6422 patients studied, all of which had undergone gynecologic surgeries. Indications for surgery in 29.5% of cases occurred due to partial or total transection, or to the formation of fistulas. Likewise, another research analyzed 80 patients with ureteral injuries post gynecologic surgeries and reported that 67.9% had associated vesicovaginal fistula (VVF), 14.8% had ureteral ligations, 10% had ureterovaginal fistulas and 2.4% had ureteral scarring.<sup>12</sup> Although symptom onset and diagnosis of ureteric injury are often delayed following surgery,<sup>8,13</sup> its diagnosis in the postoperative period is associated with significant scarring and may lead to difficulty in choosing the best surgical approach for its correction.<sup>2</sup> Commonly, ureteral injuries are corrected through ureteroneocystostomy, ureteroureterostomy, fistula closing, nephrectomy, JJ stents insertion, or Boari's operation; in most cases, using the abdominal route.<sup>8</sup> The vaginal approach, however, can provide a minimally invasive option for managing some injuries, possibly avoiding percutaneous nephrostomy and a second operation for ureteral reimplantation.<sup>11</sup> If it is feasible to remove the obstruction transvaginally, vaginal techniques are less invasive, better tolerated and less morbid than the standard abdominal approach, particularly if there are adhesions from previous abdominal surgery.<sup>11,14</sup> A vaginal

approach to ureteric repair is less traumatic and should be considered whenever possible.<sup>8</sup> Despite this, there are few reports in the literature concerning ureteral anastomosis done transvaginally to correct iatrogenic ureteral lesions. In our patient, we managed to perform a minimally invasive procedure, with a good surgical field that allowed for the identification and repair of such injury, while still maintaining low morbidity levels. We highlight that, in this case, such lesion occurred after a gynecologic procedure that was itself done vaginally, which thus facilitated this approach.

Difficulties encountered during transvaginal surgery include the narrow surgical field, especially in young, nulipara females; and ureter identification.<sup>14</sup> In order for a vaginal repair to be performed, surgeons must know the anatomy of the ureter as seen through the vagina. Measures that facilitate the identification and repair of the ureter include development of the paravesical space, dissection of certain tissues with a weak phenylephrine hydrochloride solution, and passing of a catheter by cystoscopy up to the injured ureter.<sup>15</sup> Catheter insertion was also used by other surgeons<sup>8,14</sup> to improve operative exposure; they suggested that an indwelling urethral catheter in addition to temporary ureteral stents help in the identification of structures and facilitate dissection and that, in order for a vaginal approach for repair to be possible, the ureteric orifice must be seen and catheterized.<sup>8</sup> Infiltrating the vaginal mucosa with a solution also facilitates tissue dissection.<sup>14</sup>

## CONCLUSION

Transvaginal surgery can be considered an option in selected cases where there has been failure of the conservative treatment of iatrogenic ureteral lesions, in patients in whom the ureter can be visualized through the vaginal route and in surgical teams with expertise in vaginal surgery. It is a feasible procedure with potentially less morbidity than the standard abdominal approach. However, further studies are needed in order to compare the efficacy and complication rates of this approach with other techniques available (laparoscopic, robotic and open).

## REFERENCES

1. Burks FN, Santucci RA. Management of iatrogenic ureteral injury. *Ther Adv Urol.* 2014;6(3):115-24.
2. Kalisvaart JF, Finley DS, Ornstein DK. Robotic-assisted repair of iatrogenic ureteral ligation following robotic-assisted hysterectomy. *JSLs.* 2008;12(4):414-6.
3. Lee JS, Choe JH, Lee HS, Seo JT. Urologic complications following obstetric and gynecologic surgery. *Korean J Urol.* 2012;53(11):795-9.
4. Packiam VT, Cohen AJ, Pariser JJ, Nottingham CU, Faris SF, Bales GT. The impact of minimally invasive surgery on major iatrogenic ureteral injury and subsequent ureteral repair during hysterectomy: a national analysis of risk factors and outcomes. *Urology.* 2016;98:183-8.
5. Ramdhan RC, Loukas M, Tubbs RS. Anatomical complications of hysterectomy: a review. *Clin Anat.* 2017;30(7):946-52.
6. Karram M, Goldwasser S, Kleeman S, Steele A, Vassallo B, Walsh P. High uterosacral vaginal vault suspension with fascial reconstruction for vaginal repair of enterocele and vaginal vault prolapse. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(6):1339-42; discussion 1342-3.
7. Shull BL, Bachofen C, Coates KW, Kuehl TJ. A transvaginal approach to repair of apical and other associated sites of pelvic organ prolapse with uterosacral ligaments. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(6):1365-73; discussion 1373-4.
8. Raassen T, Ngongo CJ, Mahendeka MM. Diagnosis and management of 365 ureteric injuries following obstetric and

gynecologic surgery in resource-limited settings. *Int Urogynecol J*. 2018;29(9):1303-9.

9. Selzman AA, Spirnak JP. Iatrogenic ureteral injuries: a 20-year experience in treating 165 injuries. *J Urol*. 1996;155(3):878-81.

10. Brummer TH, Jalkanen J, Fraser J, Heikkinen AM, Kauko M, Makinen J, et al. FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and their risk factors. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1741-51.

11. Siddighi S, Yandell PM, Karram MM. Delayed presentation of complete ureteral obstruction deligated transvaginally. *Int Urogynecol J*. 2011;22(2):251-3.

12. Bouya PA, Odzebe AW, Otiobanda FG, Itoua C, Mahoungou-Guimbi K, Banga MR, et al. [Urological complications of gynecologic surgery]. *Prog Urol*. 2011;21(12):875-8. Article in French.

13. Harkki-Siren P, Sjoberg J, Tiitinen A. Urinary tract injuries after hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 1998;92(1):113-8.

14. Farhan B, Okhunov Z, Kaplan A, Ghoniem G. Transvaginal excision of bilateral single ureteral stumps of refluxing ectopic ureters in an adult female with urinary incontinence. *Urology*. 2015;86(1):192-5.

15. Thompson JD, Benigno BB. Vaginal repair of ureteral injuries. *Am J Obstet Gynecol*. 1971;111(5):601-10.

**How to cite:**

Bilhar AP, Magalhães TF, Bezerra LR, Karbage SA, Vasconcelos JA Neto, Augusto KL. Transvaginal repair of ureteral transection post gynecological surgery: a case report. *Rev Med UFC*. 2019 abr-jun;59(2):62-65.

## $\beta$ -Talassemia *major*: um relato de caso

### $\beta$ -Thalassemia *major*: a case report

Ítalo Aguiar Freire<sup>1,2</sup>. Alaíde Maria Rodrigues Deolindo<sup>2</sup>. Mitza Serena Furtado Sanches<sup>2</sup>. Francisco Plácido Nogueira Arcanjo<sup>2</sup>.

1 Santa Casa de Misericórdia, Sobral, Ceará, Brasil. 2 Universidade Federal do Ceará (UFC), Sobral, Ceará, Brasil.

#### RESUMO

As talassemias configuram doenças relacionadas à síntese deficiente ou ausente de cadeias da hemoglobina, sendo mais comuns as dos tipos  $\alpha$  e  $\beta$ . A forma *major* é considerada rara e possui uma apresentação clínica ampla, caracterizada por manifestações sistêmicas da anemia grave, como alterações ósseas, hepatoesplenomegalia, cardiopatias, hepatopatias, hipogonadismo, hipotireoidismo, diabetes mellitus, dentre outras. As complicações relacionadas a tais achados se tornam mais evidentes com o retardo do diagnóstico e tratamento inadequado. A raridade de ocorrência na região norte do Ceará e as questões socioeconômicas que envolvem a detecção da doença e condução clínica da paciente pediátrica referida torna importante a devida divulgação na comunidade científica do relato e das questões relacionadas ao tratamento, no intuito de estimular o aprimoramento de políticas públicas que beneficie os pacientes talassêmicos.

**Palavras-chave:** Talassemia. Anemia hemolítica. Esplenomegalia.

#### ABSTRACT

Thalassemias constitute diseases related to the deficient or absent synthesis of hemoglobin chains, being more common the types  $\alpha$  and  $\beta$ . The major form is considered rare and has a broad clinical presentation, characterized by systemic manifestations of severe anemia, such as bone alterations, hepatosplenomegaly, heart diseases, liver diseases, hypogonadism, hypothyroidism, diabetes mellitus, among others. The complications of such findings become more evident with the delay of diagnosis and inadequate treatment. The rarity of occurrence in the northern region of Ceará and the socioeconomic issues that involve the detection of the disease and the clinical conduction of the referred pediatric patient makes important the proper disclosure in the scientific community of the report and treatment-related issues, in order to stimulate the improvement of public policies that benefit thalassemic patients.

**Keywords:** Thalassemia. Hemolytic anemia. Splenomegaly.

**Autor correspondente:** Ítalo Aguiar Freire, Avenida Comandante Maurocelio, Rua Tarciano da Rocha Pontes, 100, Derby Clube, Sobral, Ceará. CEP: 62042-280. Telefone: +55 88 99951-8570. E-mail: italo.nv@gmail.com

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 13 Mai 2018; Revisado em: 06 Out 2018; Aceito em: 06 Out 2018.

## INTRODUÇÃO

As talassemias fazem parte do conjunto de doenças hematológicas hereditárias que resultam em anemia de graus variáveis ocasionadas pelo ritmo anômalo de síntese das cadeias polipeptídicas que compõem a hemoglobina. Os tipos alfa e beta são os mais importantes do ponto de vista de saúde pública e recebem essa classificação a depender da cadeia globínica afetada.<sup>1</sup>

Alterações nos locais de eritropoiese que determinam as talassemias alfa e beta estão associadas às mudanças multigênicas ligadas aos cromossomos 16 e 11, respectivamente.<sup>1</sup> São descritos cerca de 200 tipos de mutações relacionadas às talassemias da forma beta, sendo cerca de 20 destas responsáveis por 80% dos casos mundialmente. As mais estudadas são:  $\beta^0$  CD 39,  $\beta^+$  IVS-I-110,  $\beta^0$  IVS-I-1,  $\beta^+$  IVS-I-6.<sup>2</sup>

A apresentação genética será o principal determinante do grau de intensidade da doença, que varia da forma *minor* (a mais branda, heterozigota) à *major* (a mais severa, homozigota), existindo também a forma intermediária.<sup>3</sup>

O paciente talassêmico do tipo beta desenvolve anemia por produzir com deficiência essa parcela globínica e promover o acúmulo e precipitação das cadeias alfa nos eritroblastos e consequente apoptose.<sup>3</sup> A incidência mundial estimada de indivíduos beta-talassêmicos sintomáticos é de 1 em 100.000, somando-se todos os tipos da doença.<sup>4</sup>

A beta-talassemia *major* (homozigótica) é uma condição rara que ocasiona grave anemia pela ausência de síntese da cadeia beta da hemoglobina.<sup>5</sup> É datado de 1925 o primeiro registro e descrição clínico-hematológica de beta-talassemia *major*, feito pelos pediatras Thomas Cooley e Pearl Lee. Nessa investigação foi atribuído um possível caráter genético de povos do Mediterrâneo à doença, já que os pacientes estudados possuíam ascendência grega e italiana.<sup>6</sup> Por esses motivos, a talassemia *major* ficou conhecida como anemia de Cooley ou do Mediterrâneo e em 1940 o nome passou a ser talassemia *major* ('thalassa', que significa mar e 'haima', doença do sangue).

A dispersão dos genes responsabilizados pelas anemias hereditárias no Brasil ocorreu através do processo de colonização e consequente formação étnica de nossa população. Segundo dados do Ministério da Saúde, entre 2013 e 2015, foram registrados 593 casos de talassemia acompanhados em centros de hemoterapia e assistência hematológica. O percentual de pessoas com as formas graves (beta *major* e intermediária) distribuídas nas regiões brasileiras foi: Sudeste (60%), Nordeste (17%), Sul (10,4%), Centro-Oeste (7,3%) e Norte (5,3%).<sup>6</sup> Devido à escassez de trabalhos publicados sobre fatores prognósticos, tratamento tardio e índices de casos sem diagnóstico fechado, não se pode inferir sobre a subnotificação em casos de beta-talassemia no estado do Ceará.

Além dos achados clínicos sugestivos, a suspeição da talassemia beta *major* se inicia através do exame de hemograma,

onde se revela uma anemia microcítica e hipocrômica. O esfregaço característico da forma *major* apresenta anisocitose, poiquilocitose e numerosos eritrócitos diminutos.

A eletroforese qualitativa e quantitativa de hemoglobina é um importante exame de triagem nesses casos. A técnica em pH alcalino permite a separação das hemoglobinas HbA, HbF e HbA2 das HbC e HbS.

O tratamento dos pacientes que apresentam beta-talassemia *major* é baseado em esquema transfusional seriado e aporte medicamentoso para quelação de ferro excedente.<sup>3,7,8</sup> Quando inadequadamente tratados ou não tratados podem apresentar deformidades ósseas, alteração importante no crescimento, insuficiência cardíaca, cirrose hepática e falências endócrinas.<sup>5,9-11</sup>

## METODOLOGIA

Realizou-se estudo descritivo do tipo relato de caso de uma paciente acompanhada no Hospital Escola Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Ceará e ambulatório de Hematologia – HEMOCE. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual Vale do Acaraú (UEVA).

## RELATO DE CASO

Paciente com 6 anos e 10 meses de idade, sexo feminino, natural e procedente do município de Granja - CE, residente no distrito de Timonha. Nascida a termo, parto vaginal domiciliar, peso de 3080g e sem dados confiáveis para comprimento. Pais primos em segundo grau.

Deu entrada na UTI pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de Sobral, apresentando rebaixamento do nível de consciência (escala de coma de Glasgow = 9/15), intensa palidez cutâneo-mucosa e hipotensão. O hemograma evidenciava hemoglobina de 1,9 g/dL.

História familiar marcada por anemia, diagnosticada, porém subtratada, nos pais, tios e primos paternos e maternos.

Apresentava história de três internamentos anteriores por quadro semelhante, nos quais apresentava também tosse, dor abdominal, cefaleia e anasarca.

No primeiro internamento, aos 4 anos e 11 meses, foram aventadas como principais hipóteses diagnósticas: leishmaniose visceral (descartada por critérios clínicos e laboratoriais) e anemia hemolítica autoimune, subsidiada por teste de Coombs direto positivo. A paciente foi encaminhada ao ambulatório de hematologia pediátrica por melhora clínica após corticoterapia e hemotransfusão, porém, não deu seguimento ao tratamento e investigação diagnóstica por limitações financeiras da família para traslado para Sobral e dificuldades de acesso à medicação em localidade de residência. Após dois anos, voltou a ser admitida por duas

vezes em serviços de emergência por quadro de vômitos, dor abdominal, cefaleia intensa e febre.

Ao exame físico admissional, apresentava-se hipocorada (4+/4+), icterica (2+/4+), taquipnéica (frequência respiratória = 40 irpm), taquicárdica (frequência cardíaca = 110 bpm) massa corporal = 18 Kg (entre o percentil 3 e 15), estatura = 105 cm (< percentil 3); Índice de Massa Corpórea = 16,3 (percentil entre 50 e 85). Macrocefalia (perímetro cefálico de 58 cm), ponte nasal achatada (Figura 1A) e hipertrofia gengival (Figura 1B). Ausculta pulmonar: murmúrio vesicular universal sem ruídos adventícios; ausculta cardíaca: ritmo cardíaco regular, em dois tempos, bulhas hiperfonéticas com sopros holossistólicos audíveis em todos os focos grau III-IV/VI; abdome globoso, ruídos hidroaéreos presentes, hepatoesplenomegalia (fígado palpável 5 cm abaixo do rebordo costal direito e baço palpável 9 cm abaixo do rebordo costal esquerdo) (Figura 1C).

Os exames laboratoriais realizados durante a investigação, evidenciaram níveis de hemoglobina menores que 7 g/dL com

discretas elevações após esquemas transfusionais; morfologia eritrocitária demonstrando anisocitose, microcitose, policromasia, hipocromia, poiquilocitose e reticulocitose (Tabela 1). Realizado estudo de ferritina sérica e eletroforese de hemoglobina por HPLC (High Performance Liquid Chromatography) da criança e dos pais (Tabelas 2, 3 e 4).

Realizada ecografia abdominal que confirmou a hepatoesplenomegalia sem evidências de litíase biliar. Ecocardiografia evidenciou insuficiência mitral e tricúspide de graus discretos. A tomografia de crânio demonstrou hipertrofia da calota craniana (3,5 cm) prioritariamente decorrente de hiperplasia osteocondensante da medula (displasia óssea).

Após alta hospitalar, a paciente seguiu em acompanhamento ambulatorial periódico e multiprofissional (com endocrinologista, geneticista, odontólogo e psicólogo). Encontra-se clinicamente estável, em regime de hipertransusão a cada duas semanas e tratamento quelante de ferro com deferaxirox. Aguarda estudo genotípico e pesquisa de mutações no gene da globina  $\beta$ .

**Figura 1.** A: hipertrofia gengival e ponte nasal achatada; B: hipertrofia gengival; C: hepatoesplenomegalia.



**Tabela 1.** Perfis hematimétricos conforme as internações.

Internação	Hemácias (10 <sup>6</sup> /UI)	Hb (g/dL)	Ht (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dL)	RDW (%)
Primeira	2,2	5,6	18,6	85	25,4	29,9	13,8
Segunda	3,3	8,8	26,3	80,6	33,3	26,8	20,2
Terceira	0,9	1,9	6,5	75	22,2	29,6	28,9

Hb: dosagem da hemoglobina; Ht: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração da hemoglobina corpuscular média; RDW: red cell distribution width.

**Tabela 2.** Estudo de eletroforese de hemoglobina (por HPLC) da criança, do pai e da mãe.

Paciente	A (%)	A2 (%)	F (%)	Diagnóstico
Criança	43,6	0	54	Talassemia major
Mãe	93,3	6	0,7	Talassemia minor
Pai	94,6	5,4	0	Talassemia minor

**Tabela 3.** Perfis hematimétricos da criança, da mãe e do pai.

Paciente	Hemácias (10 <sup>6</sup> /UI)	Hb (g/dL)	Ht (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dL)	RDW (%)
Criança	0,9	1,9	6,5	75	22,2	29,6	28,9
Mãe	5,4	9,7	30,9	57	18	31,5	16,5
Pai	7,2	13,3	47	65	18,4	28,3	15,9

Hb: dosagem da hemoglobina; Ht: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração da hemoglobina corpuscular média; RDW: red cell distribution width.

**Tabela 4.** Estudo do Ferro e ferritina séricos e reticulócitos do paciente.

	Paciente	Valores de referência
Ferro sérico ( $\mu$ g/dl)	208,8	35 – 150
Ferritina (ng/ml)	2272,4	0 – 291
Reticulócitos (%)	4,3	0,5 – 1,5

## DISCUSSÃO

Em nosso contexto médico-social, onde ainda há grande prevalência da anemia carencial, a detecção de hemoglobinopatias e inclusão das mesmas na investigação clínica é importante. Quando se trata do padrão microcítico e hipocrômico, incluímos as talassemias no conjunto de possibilidades diagnósticas, já que aproximadamente 2,7 milhões de brasileiros apresentam a forma *minor*.<sup>12</sup>

A presença portuguesa no território cearense é vista como fator importante para o surgimento de casos de talassemia. Rocha *et al*<sup>2</sup> conduziu estudo para traçar o perfil das mutações encontradas em pacientes beta-talassêmicos da cidade de Fortaleza - Ceará, encontrando em 35,7% do grupo o tipo IVS-I-6, relevante em população da região central de Portugal.

Para se realizar o diagnóstico de beta talassemia *major* são realizados exames laboratoriais de triagem e de confirmação, em complementação com os achados clínicos do paciente.<sup>13</sup>

Dentre os exames de triagem estão: hemograma, análise morfológica de hemácias, estudo do ferro e ferritina séricos, eletroforese de hemoglobina em pH alcalino e resistência osmótica em solução de cloreto de sódio a 0,36%. Para confirmação, temos: eletroforese em pH ácido, isoeletroforese, cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) e estudo molecular de DNA.<sup>13</sup>

Os achados laboratoriais que sugerem hemólise extravascular, como hiperbilirrubinemia indireta, elevação do LDH (lactato desidrogenase) e redução da haptoglobina estão presentes. A análise morfológica das hemácias do sangue periférico evidencia: anisopoiquilocitose, presença de leptócitos e eritroblastose.

A hemoglobina total, em geral, varia entre 3 e 7 g/dL. O padrão de hemoglobinas é variável, sendo comum o aumento de Hb F (60 – 90%) e Hb A2 dentro da normalidade ou

elevada. A presença de Hb A é relacionada à produção parcial das cadeias beta.

O diagnóstico tardio pode trazer múltiplas complicações. No caso citado, a paciente apresentava alterações pândero-estaturais, deformidades ósseas, hepatoesplenomegalia, insuficiência cardíaca e outros comprometimentos clínicos decorrentes do grau severo de anemia.

São apontados como fatores limitantes para a adesão ao tratamento, o desconhecimento por parte dos familiares de informações básicas sobre a doença e a carência na investigação genética dos pais.<sup>14</sup> Portanto, evidenciamos a importância do diagnóstico precoce, visando a minimização da morbimortalidade dos pacientes que apresentem a forma grave de talassemia beta, sendo fundamental a participação das famílias para o seguimento clínico e para o devido aconselhamento genético.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A inclusão das hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal, através da portaria 822/01 do Ministério da Saúde representou uma grande aquisição à saúde do país.<sup>15</sup> Porém, mesmo com a sua implementação, ainda percebemos lacunas na abrangência de populações provenientes de localidades distantes de grandes centros, assim como limitações no aporte para tratamento de pessoas talassêmicas e para aconselhamento genético.

Nota-se também pequeno número de estudos nacionais que tratam das influências socioculturais que limitam a possibilidade de diagnóstico e a adesão ao tratamento dos pacientes talassêmicos.

Vale destacar, por fim, que para o seguimento clínico destes pacientes é necessário acompanhamento multiprofissional e suporte social para evitar evasões e consequentes agravamentos.

## REFERÊNCIAS

1. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet*. 2012;379(9813):373-83.
2. Rocha LB, Martins MF, Gonçalves RP. Distribuição das mutações da  $\beta$ -talassemia em Fortaleza, Ceará. *J Bras Patol Med Lab*. 2010;46(6):437-41.
3. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;21;5:11.
4. Sankaran VG, Weiss MJ. Anemia: progress in molecular mechanisms and therapies. *Nat Med*. 2015;21(3):221-30.
5. Trigo LA, Surita FG, Parpinelli MA, Pereira BG, Fertrin KY, Costa ML. Talassemia beta maior e gestação na adolescência: relato de dois casos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37(6):291-6.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Orientações para diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
7. Cooley TB, Lee PA. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Transactions of the American Pediatric Society*. 1925;37:29-30.
8. Marsella M, Borgna-Pignatti C. Transfusional iron overload and iron chelation therapy in thalassemia major and sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(4):703-27.
9. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;5(2):642-8.
10. Borgna-Pignatti C, Gamberini MR. Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert Rev Hematol*. 2011; 4(3):353-66.
11. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood*. 2011;118(13):3479-88.
12. Reis PR, Penna KG, Araújo LM, Mesquita MM, Castro FS, Balestra FA. Prevalência de hemoglobinopatias e talassemias em crianças de 6 meses a 7 anos de idade no laboratório escola do departamento de biomedicina (CBB)-UCG. *Rev Bras Anal Clin*. 2005;37(1):3-5.
13. Vargas SP, Yamagushi UM. Diagnóstico laboratorial para talassemias. *Revista Saúde e Pesquisa*. 2008;1(1):85-8.
14. Melo-Reis PR, Araújo LM, Dias-Penna KG, Mesquita MM, Castro FS, Costa SH. A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28(2):149-52.
15. Ramalho AS, Magna LA, Paiva-E-Silva RB. A Portaria nº 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2003;19(4):1195-9.

### Como citar:

Freire IA, Deolindo AM, Sanches MS, Arcanjo FP.  $\beta$ -Talassemia *major*: um relato de caso. *Rev Med UFC*. 2019 abr-jun;59(2):66-70.

## DIRETRIZES PARA AUTORES

### Orientações gerais

Os manuscritos devem ser preparados de acordo com os Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos (New Engl J Med 1997, 336:309-316). Todos os manuscritos a serem considerados para publicação na Revista de Medicina da UFC devem ser submetidos por via eletrônica.

Para submeter artigos é necessário prévio cadastro através do link: <http://periodicos.ufc.br/revistademedicinadaufc/user/register>

Para os que já possuem cadastro, somente serão aceitas submissões eletrônicas dos artigos, no seguinte endereço: <http://periodicos.ufc.br/medicina/author/submit>

Por meio desse serviço os autores podem submeter o artigo e acompanhar o status do mesmo durante todo o processo editorial. Essa forma de submissão garante maior rapidez e segurança na submissão do seu manuscrito, agilizando o processo de avaliação.

A Revista de Medicina da UFC adotou o processo *peer-review*. Após uma primeira revisão pelos editores, será decidido se os trabalhos serão encaminhados para os consultores. Se for o caso, serão encaminhados para pelo menos dois consultores *ad hoc*. A decisão final de publicação cabe aos Editores da Revista de Medicina da UFC.

O autor deve escolher uma categoria para o manuscrito: Artigos Originais (máximo 3.000 palavras, 30 referências e 7 autores), Artigos de Revisão (revisão sobre tema específico - somente sob convite do Editor/máximo 5.000 palavras e 5 autores), Artigos de Opinião (artigos de opinião sobre temas específicos - sob convite do Editor), Protocolos de Conduta, Resumos de Dissertações de Mestrado e Teses de Doutorado e de Trabalhos de Conclusão de Curso de Residência na Área de Saúde, Relato de Casos (máximo 1.500 palavras, 15 referências e 7 autores), Imagens médicas, *short communication* (máximo 1.500 palavras e 15 referências) e Cartas ao Editor. A responsabilidade pelo conteúdo do manuscrito é inteiramente do autor e seus co-autores.

Durante o processo de submissão do artigo os autores devem anexar os seguintes documentos:

a) Carta de Apresentação dirigida ao **Editor da Revista de Medicina da UFC**, Prof. Francisco Herlânio Costa Carvalho. Esta carta de publicação deve incluir:

- Informação sobre publicação prévia (inteira ou parcialmente);
- Uma declaração de que o manuscrito foi exclusivamente submetido para a Revista de Medicina da UFC e que não se trata de plágio;
- Uma declaração sobre qualquer situação que possa levar a conflitos de interesses (ou sobre a ausência de conflitos de interesse);
- Uma declaração que a versão submetida do manuscrito foi aprovado por todos os autores co-autores;
- Declaração que os requisitos para autoria conforme os Requerimentos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos foram cumpridos;
- Além disso, deve conter o tipo do manuscrito e contato (endereço, telefone e e-mail) do autor responsável para correspondência futura.

b) Declaração de Transferência de Direitos Autorais (A declaração deve conter a assinatura de todos os autores e co-autores. Há um modelo de declaração em “Submissões” - “Declaração de Direito Autoral”).

Obs.: os documentos especificados nos itens “a” e “b” (Carta de Apresentação e Declaração de Direitos Autorais) devem ser anexados no passo 4 do processo de submissão “Transferência de Documentos Suplementares”.

\*Modelo de Carta de Apresentação:

#### CARTA DE APRESENTAÇÃO PARA SUBMISSÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO

Ao Prof. Francisco Herlânio Costa Carvalho

Editor da Revista de Medicina da UFC

**Data:**

**Título:**

**Tipo de manuscrito:**

**Autor Correspondente:**

**Contato para correspondência (endereço, telefone e e-mail):**

**Coautores:**

Prezado Editor,

Eu, {NomeAutor}, autor do manuscrito intitulado “{TítuloManuscrito}”, encaminho por meio desta o referido trabalho para apreciação da Comissão Editorial da Revista de Medicina da UFC para fins de publicação.

O autor e todos os coautores declaram que,

(I) O manuscrito foi exclusivamente submetido para a Revista de Medicina da UFC e não se encontra sob análise em qualquer outro veículo de comunicação científica e não foi publicado em outro periódico científico de forma total ou parcial;

(II) O manuscrito é original e não contém plágio;

(III) Não há conflitos de interesse;

(IV) A versão submetida do manuscrito foi aprovada por todos os autores e co-autores;

(V) Os requisitos para autoria conforme os Requerimentos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos foram cumpridos.

Atenciosamente,

{AssinaturaAutor}

---

{ NomeAutor }

Com relação a reenvio e revisões, a revista diferencia entre:

a) Manuscritos que foram rejeitados;

b) Manuscritos que serão reavaliados após a realização das correções que forem solicitadas aos autores.

No caso de reenvio, o autor é informado que seu trabalho foi rejeitado e se desejar que os editores reconsiderem tal decisão, o autor poderá fazer as alterações que julgar necessárias e reenviá-las. Contudo, será uma nova submissão, portanto, será gerado um novo número para o manuscrito no sistema.

Em caso de revisão, o autor deve refazer e/ou alterar seu manuscrito com base nas recomendações e sugestões dos revisores. Em seguida, o autor deve devolver o arquivo para uma segunda análise, em até 7 (sete) dias úteis a partir da data do recebimento, não se esquecendo de informar o mesmo número atribuído para o manuscrito, para partir da data do recebimento, não se esquecendo de informar o mesmo número atribuído para o manuscrito, para que assim possamos informar o parecer final (aceitação ou rejeição).

Serão enviadas provas ao autor correspondente para que o texto seja cuidadosamente conferido. Mudanças ou edições ao manuscrito editado não serão permitidas nesta etapa do processo de edição. Os autores deverão devolver as provas corrigidas dentro do prazo máximo de 5 (cinco) dias úteis após serem recebidas.

Os artigos aceitos compõem os números da revista obedecendo ao cronograma em que foram submetidos, revisados e aceitos ou ainda a critério do corpo editorial.

## **CUSTOS DE PUBLICAÇÃO**

Não haverá custos de publicação.

## IDIOMAS

Os artigos podem ser redigidos em Português, Inglês ou Espanhol. Quando traduzidos para a língua inglesa sugerimos que o texto seja revisado por alguém que tenha o inglês como primeira língua e que, preferencialmente, seja um cientista da área.

## PREPARO E ESTRUTURA DOS MANUSCRITOS

Devem ser digitados em extensão .doc ou .rtf, fonte *Times New Roman*, tamanho 12, com espaçamento duplo em todo o documento (incluindo tabelas), com margens de 2,5 cm e alinhamento à esquerda. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. Evitar ao máximo as abreviações e siglas. Em determinados casos, sugere-se que na primeira aparição no texto, deve-se colocar por extenso a abreviatura e/ou sigla entre parênteses. Exemplo: Febre Hemorrágica do Dengue (FHD).

Considerações éticas: citar o nome do Comitê de Ética que aprovou o projeto. Informações que possam identificar uma pessoa participante de uma pesquisa não devem ser publicadas. Deve ser esclarecido que a pesquisa foi realizada de acordo com os critérios estabelecidos pela Declaração de Helsinki com as suas modificações (Bull World Health Organ 2001; 79:373-374).

O manuscrito deve conter a seguinte estrutura:

1. Página de rosto; 2. Resumo; 3. Abstract; 4. Texto; 5. Agradecimentos; 6. Referências bibliográficas; 7. Tabelas com títulos e legendas; 8. Figuras com títulos e legendas.

### Página de rosto

Na página de rosto devem constar:

- Título completo em português e inglês;
- Nomes dos autores e co-autores na ordem direta e sem abreviações, com suas graduações mais elevadas possuídas, com afiliações institucionais e informações de contato(email);
- Nome e endereço completo (com telefone, fax e e-mail) do autor responsável para correspondência;
- Título resumido em português (no máximo 40 caracteres com letras e espaços).

O título do manuscrito deve ser de forma clara e concisa. A ordem dos autores deve ser uma decisão conjunta dos co-autores.

### Resumo/Abstract e Palavras-chave/Keywords

- O resumo e abstract devem ser estruturados contendo as seções Objetivo, Metodologia, Resultados e Conclusão, redigido em português e inglês (Abstract) com um máximo de 200 palavras. O resumo deve conter os objetivos, procedimentos básicos da metodologia e as conclusões principais.
- As palavras-chave/keywords devem vir imediatamente abaixo do resumo/abstract e ser separadas por ponto. Listar três a dez descritores, que devem ser extraídos dos “Descritores em Ciências da Saúde” (Decs): <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês, e do “Medical Subject Headings” (MeSH): [www.nlm.nih.gov/mesh](http://www.nlm.nih.gov/mesh), para termos somente em inglês.

Resumo e Abstract em páginas separadas. Resumos de short communications devem ter no máximo 100 palavras. Cartas ao editor e resumos de teses/dissertações não necessitam de resumo.

### Texto

O texto de artigos originais é usualmente, mas não obrigatoriamente, dividido em Introdução, Material e Métodos, Resultados e Discussão. Nessas seções podem ser incluídos sub-itens, quando for adequado. Os outros tipos de artigos não precisam seguir essa estrutura.

a. Introdução: A introdução deve conter a apresentação do problema e o objetivo do estudo. Citar somente as referências estritamente pertinentes.

b. Material e Métodos: descrição clara e precisa da metodologia utilizada, incluindo a seleção dos indivíduos participantes. Os métodos e os procedimentos devem ser descritos em detalhe para permitir a replicação por outros profissionais. Descrever os métodos estatísticos com detalhe suficiente para permitir verificar os resultados alcançados. Apresentar dados quantitativos,

quando for adequado, com indicadores apropriados de margem de erros ou de confiabilidades. Não colocar unicamente os valores p, pois omite informação quantitativa importante. Colocar os valores exatos de p até  $p < 0.001$ . Indicar quais programas estatísticos foram utilizados.

c. Resultados: Apresentar os resultados em uma sequência lógica. Não repetir no texto todos os dados das tabelas ou ilustrações, somente as observações mais relevantes. Usar gráficos como alternativa a tabelas com muitos dados. Não repetir dados em gráficos e tabelas. Diminuir tabelas e figuras a apenas aquelas necessárias.

d. Discussão: Destacar os aspectos novos e importantes. Relacionar os resultados observados aos de outros estudos com suas implicações e limitações. Não repetir de forma detalhada os dados dos Resultados.

### Agradecimentos

Agradecimentos devem conter colaborações de pessoas que não justificam sua inclusão como autor, agradecimentos de auxílio técnico e econômico e relações que representam possíveis conflitos de interesses.

### Referências

Todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numerar as referências por ordem de entrada no trabalho e usar esses números para as citações no texto. Evitar número excessivo de referências, selecionando as mais relevantes para cada afirmação e dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregar citações de difícil acesso, como resumos de trabalhos apresentados em congressos, teses ou publicações de circulação restrita (não indexados). Não empregar referências do tipo “observações não publicadas” e “comunicação pessoal”. Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: “aceito e aguardando publicação” ou “in press”, indicando-se periódico, volume e ano. Trabalhos aceitos por periódicos que estejam disponíveis online, mas sem indicação de fascículos e páginas, devem ser citados como “ahead of print”.

Outras publicações dos autores (autocitação) devem ser empregadas apenas se houver necessidade clara e forem relacionadas ao tema. Nesse caso, incluir entre as referências bibliográficas apenas trabalhos originais publicados em periódicos regulares (não citar capítulos ou revisões). Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências bibliográficas.

Observar as normas gerais dos “requisitos uniformes para manuscritos apresentados a periódicos biomédicos”: <http://www.icmje.org>. Consulte também: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus: (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng> ou <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>).

Para todas as referências, citar os autores até o sexto. Se houver mais de seis autores, citar os seis primeiros, seguidos da expressão et al.

### **Exemplos:**

#### *Formato impresso*

- Artigos em revistas

Ceccarelli F, Barberi S, Pontesilli A, Zancla S, Ranieri E. Ovarian carcinoma presenting with axillary lymph node metastasis: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2011;32(2):237-9.

Jiang Y, Brassard P, Severini A, Goleski V, Santos M, Leamon A, et al. Type-specific prevalence of Human Papillomavirus infection among women in the Northwest Territories, Canada. *J Infect Public Health*. 2011;4(5-6):219-27.

- Artigos com título em inglês e texto em português ou outra língua

Utilizar o título em inglês, entre colchetes e no final da referência, indicar a língua na qual o artigo foi publicado.

Prado DS, Santos DL. [Contraception in users of the public and private sectors of health]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(7):143-9. Portuguese.

Taketani Y, Mizuno M. [Application of anti-progesterone agents for contraception]. *Rinsho Fujinka Sanka*. 1988;42(11):997-1000. Japanese.

- Livro

Baggish MS, Karram MM. Atlas of pelvic anatomy and gynecologic surgery. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006.

- Capítulos de livro

Picciano MF. Pregnancy and lactation. In: Ziegler EE, Filer LJ, editors. Present knowledge in nutrition. Washington (DC): ILSI Press; 1996. p. 384-95.

#### *Formato eletrônico*

Apenas para informações estatísticas oficiais e citação de referências de periódicos não impressos. Para estatísticas oficiais, indicar a entidade responsável, o endereço eletrônico, o nome do arquivo ou entrada. Incluir o número de tela, data e hora do acesso. Termos como “serial”, “periódico”, “homepage” e “monography”, por exemplo, não são mais utilizados. Todos os documentos devem ser indicados apenas como [Internet]. Para documentos eletrônicos com o identificador DOI (Digital Object Identifier), este deve ser mencionado no final da referência, além das informações que seguem:

Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. Informações de Saúde. Estatísticas vitais. Mortalidade e nascidos vivos: nascidos vivos desde 1994. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2008. [citado 2007 Fev 7]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>.

- Monograph on the Internet or e-book

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available at: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

#### Tabelas e Figuras

As tabelas deverão ser elaboradas com o programa *Word*. Figuras poderão ser elaboradas em programas do tipo *Microsoft Office Excel*, *Corel Draw* ou *Harvard Graphics*, no formato BMP, JPG ou TIFF. Tabelas e figuras devem ser numeradas consecutivamente com números arábicos e ter título breve e conciso. Apresentar cada tabela e figura em página separada. Mencionar todas as tabelas e figuras no texto. Nas tabelas, dar um título a cada coluna. Não colocar linhas internas horizontais ou verticais. Colocar notas explicativas no rodapé. Usar esses símbolos na seguinte ordem: \*, +, §, \*\*, ++, §§, \*\*\* etc.

**Citações no texto:** devem ser acompanhadas do número correspondente, em expoente ou sobrescrito, seguindo a sequência numérica da citação no texto que aparece pela primeira vez. Não devem ser utilizados parênteses, colchetes e similares. Só serão aceitas citações de revistas indexadas, ou, em caso de livros, que possuam registro ISBN (International Standard Book Number).

**São de responsabilidade do(s) autor(es) do manuscrito a exatidão das referências constantes da listagem e a correta citação no texto.**

#### **Condições para submissão**

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em “Comentários ao editor”.
2. O arquivo da submissão está em extensão .doc ou .rtf. O texto está em espaço duplo em todo o documento (incluindo resumo, agradecimentos, referências e tabelas), com margens de 2,5 cm; fonte Times New Roman, tamanho 12. As figuras e tabelas estão inseridas no final do documento na forma de anexos, preferencialmente submetidas em alta resolução em formato TIFF, devem estar numeradas consecutivamente com algarismos arábicos (Ex: Figura 1), na ordem em que foram citadas no texto; por número e título abreviado do trabalho. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito.
3. Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos originais, relatos de caso), as instruções disponíveis em Assegurando a avaliação pelos pares cega foram seguidas.
4. Em Métodos, está explicitada a aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa (para estudos originais com seres humanos ou animais, incluindo relatos de casos).
5. Todos os autores do artigo estão informados sobre as políticas editoriais da Revista, leram o manuscrito que está sendo submetido e estão de acordo com o mesmo.
6. Todos os autores assumem que esse manuscrito não se trata de plágio na sua totalidade ou em suas partes.

## **Declaração de Direito Autoral**

### **Declaração Transferência de Direitos Autorais**

O(s) autor (es) vem por meio desta declarar que o artigo intitulado “TÍTULO DO ARTIGO” enviado para apreciação da comissão editorial da **Revista de Medicina da UFC** é um trabalho original, que não foi publicado ou está sendo considerado para publicação em outra revista, que seja no formato impresso ou no eletrônico.

O(s) autor (es) do manuscrito, acima citado, também declaram que:

1. Participaram suficientemente do trabalho para tornar pública sua responsabilidade pelo conteúdo.
2. O uso de qualquer marca registrada ou direito autoral dentro do manuscrito foi creditado a seu proprietário ou a permissão para usar o nome foi concedida, caso seja necessário.
3. A submissão do original enviada para a **Revista de Medicina da UFC** implica na transferência dos direitos de publicação impressa e digital.

A declaração original deve ser assinada, datada e encaminhada por e-mail: (revistamedicina@ufc.br).

**Nota: Todas as pessoas relacionadas como autores devem assinar esta declaração. Não serão aceitas declarações assinadas por terceiros.**

### **Política de Privacidade**

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

### **Creative Commons**

Os conteúdos deste periódico de acesso aberto em versão eletrônica estão licenciados sob os termos de uma Licença Creative Commons Atribuição 4.0 não adaptada.