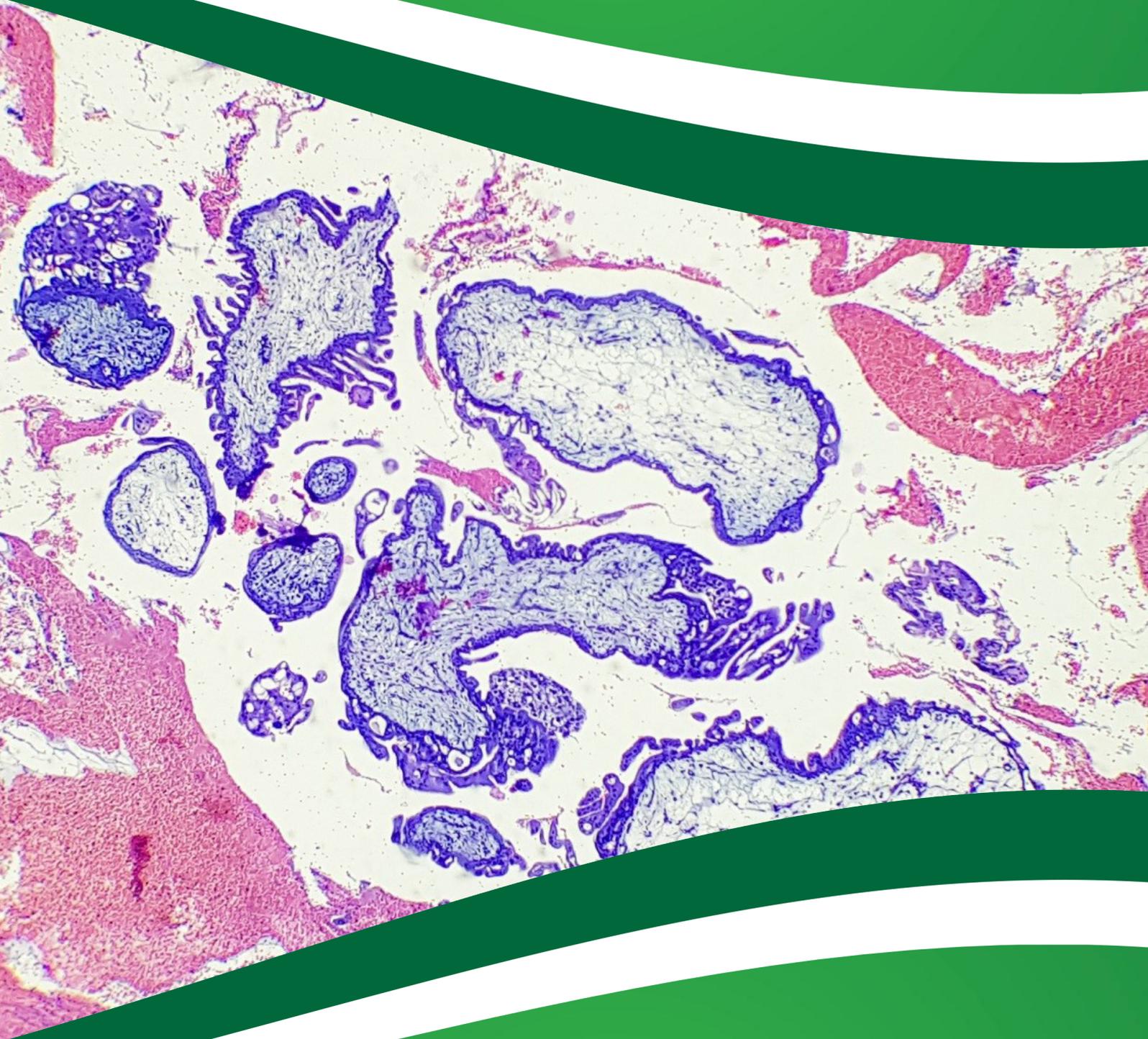


# —RM

REVISTA DE MEDICINA DA UFC



ISSN 2447-6595 (eletrônico)

Universidade Federal do Ceará

volume 59 - número 4 - outubro/dezembro 2019

ISSN 2447-6595 (eletrônico)

volume 59 - número 4 - outubro/dezembro 2019

**RM**

**REVISTA DE MEDICINA DA UFC**

Rev Med UFC	Fortaleza	v.59	n.4	p.6-98	out.-dez.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. 4 (out./dez. 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. 4 (out./dez. 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

- Elegia ao Professor Eduardo Torres ..... 06  
*Armenio Aguiar dos Santos.*

## Artigos Originais

- Ocorrência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso em maternidade de referência terciária no município de Fortaleza – CE. .... 07

Occurrence of retinopathy of prematurity in low-born newborn weights in tertiary reference maternity in the municipality of Fortaleza – CE  
*Maria do Socorro Landim Rodrigues Alves Xavier, Tania Maria Sousa Araújo Santos.*

- Schistosoma mansoni in Brazil in 2015: retrieval of deaths and characteristics of patients that evolved to death ..... 14

Esquistossomose mansoni no Brasil em 2015: recuperação de óbitos e características dos pacientes com evolução a óbito  
*Helio Milani Pegado, Gilmar Lima Nascimento, Maria Regina Fernandes de Oliveira.*

- Variabilidade interobservador no diagnóstico da doença trofoblástica gestacional: um estudo na residência de patologia da Universidade Federal do Ceará. .... 22

Interobserver variability in the diagnosis of gestational trophoblastic disease: a study in the pathology residency of the Federal University of Ceará  
*Edson de Macêdo Sousa, Diane Isabelle Magno Cavalcante, Lis Caetano Nóbrega Costa Araújo.*

- Perfil epidemiológico e complicações cirúrgicas de mulheres submetidas a cirurgias para disfunção do assoalho pélvico em centro de referência do estado do Ceará, no período de 2014 a 2016. .... 27

Epidemiological profile and surgical complications of patients submitted to surgeries for pelvic floor dysfunction in a Brazilian reference center, from 2014 to 2016

*Ana Larissa Pinheiro Muniz, Andreisa Paiva de Monteiro Bilhar, Leonardo Robson Pinheiro Sobreira Bezerra, Ana Carolina Montes Ribeiro, Samily Cordeiro de Oliveira.*

- A implementação da Terapia Comunitária Integrativa em uma unidade de saúde e seu auxílio no cuidado integral: um relato exitoso. .... 34

The implementation of Integrative Community Therapy in a health unit and its assistance in integral care: a successful report  
*Morgana Pordeus do Nascimento Forte, Andréa de Souza Gonçalves Pereira.*

- Análise epidemiológica e da sobrevida de pacientes com câncer de hipofaringe ..... 39

Epidemiological and survival analysis of patients with hypopharyngeal cancer

*Thiago Demétrio Nogueira Costa e Silva, Emidiana Raquel Rodrigues de Souza Oliveira, Sheila Maria da Conceição Costa, Cláudia Isabel Silva Carlos.*

- Mola hidatiforme parcial e completa: características clínicas e histológicas ..... 46

Complete and partial hydatidiform mole: clinical and histological presentation

*Larissa Oliveira Galindo Almeida, Edson de Macedo Sousa, Ana Carolina Montes Ribeiro, Diane Isabelle Magno Cavalcante, Francisco Edson Lucena Feitosa, Raquel Autran Coelho.*

- Carcinoma hepatocelular na cirrose criptogênica: experiência de um centro. .... 51

Hepatocellular carcinoma in cryptogenic cirrhosis: a single center experience

*Marcy Moanna Gonçalves Cruz Macedo, Paulo Everton Garcia Costa, Bartolomeu Feitosa Neto, Antônio Brazil Viana Junior, Tacilla Hanny de Souza Andrade, Maurício Yukio Ogawa, José Huygens Parente Garcia.*

- Avaliação da terapêutica em pacientes de alto risco cardiovascular. .... 56

Therapeutic evaluation in high-risk cardiovascular patients

*Juliana Gomes Freire, Ricardo Pereira Silva.*

## Artigos de Revisão

- Doença de Crohn: aspectos do tratamento na atualidade ..... 62

Crohn's disease: aspects of current treatment

*Gabriel Fernandes de Sousa, Keli Camila Vidal Grochoski, Rayanir de Freitas Marinho, Matheus Fragoço Vieira, Rafael Gonzaga Nahoum.*

## Relatos de Caso

- Tromboflebite pélvica séptica em puérpera: relato de caso ..... 70

Septic pelvic thromboflebitis in puerpera: case report

*Mayanna Oliveira Rolim, Nadiejda Mendonça Aguiar Nobre, Marcelo Lopes Barbosa, Emilcy Rebouças Gonçalves, Danielle Mourão Martins, Camila Sampaio Nogueira.*

Osteogenesis imperfecta and cerebrospinal fluid leak: a unique presentation and treatment challenge . . . . .	74
Osteogênese imperfeita e fístula rinoliquórica: apresentação única e desafio ao tratamento	
<i>Clara Mota Randal Pompeu, Anna Caroline Rodrigues de Souza Matos, Mirian Mota Randal Pompeu, Luis Fernando Falcão de Castro Meireles, Daniel Aguiar Dias, Erika Ferreira Gomes.</i>	
Alternativa de abordagem endovascular para hematoma em expansão pós-punção arterial: relato de dois casos. . . . .	79
Alternative endovascular approach for expanding hematoma after arterial puncture: report of two cases	
<i>Marco Aurélio Barroso Aguiar Filho, Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho, João Edison de Andrade Filho, Matheus Duarte Pimentel, Francisca Jovita de Oliveira Veras Albuquerque, Carmelo Silveira Carneiro Leão Filho.</i>	
Nefrite intersticial induzida por mesalazina em gêmeos monozigóticos portadores de doença inflamatória intestinal – relato de caso . . .	83
Mesalazine-induced interstitial nephritis in monozygotic twins with inflammatory bowel disease - case report	
<i>José Célio Costa Lima Filho, Maurício Yukio Ogawa, Tacilla Hanny de Souza Andrade, Sami de Andrade Cordeiro Gadelha, Sonia Leite da Silva, Claudia Maria Costa de Oliveira, Anaiara Lucena Queiroz.</i>	

## Protocolo de Conduta

Cuidados perioperatórios em transplante de pâncreas . . . . .	87
Perioperative care in pancreatic transplantation	
<i>Bruno Barbosa Papaléo Filho, Flávio Lobo Maia, Marcelo Lima Mont'Alverne Rangel, Josiane dos Santos Garcez, Lia Cavalcante Cezar.</i>	

## Diretrizes para autores

Diretrizes para autores - orientações gerais . . . . .	93
--	----

## Elegia ao Professor Eduardo Torres

Sras e Srs, bom dia!

É com muita honra que saúdo em nome do Departamento de Fisiologia e Farmacologia (DFF) a família do nosso saudoso colega, Prof. Eduardo Augusto Torres da Silva, por ocasião de sua denominação para o novo Biotério Setorial do Campus do Porangabussu da Universidade Federal do Ceará.

Trata-se de justa homenagem da Instituição a que se dedicou a vida inteira. Egresso do curso de Engenharia da UFC, partiu em 1973 para o Rio de Janeiro onde obteve Mestrado pelo Instituto de Biofísica (hoje Carlos Chagas) da Universidade Federal do Rio de Janeiro, com a dissertação “*Modelo tetracompartimental da cinética do Iodo: solução matemática e proposição de modelo eletroanalógico*” sob a orientação da Profa. Doris Rosenthal.



Crédito: Prof. Pedro Magalhães.

Após retornar em 1976 ao Ceará, vinculou-se via concurso público ao Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC como Professor Assistente de Biofísica, vago desde a aposentadoria do antigo catedrático Prof. Codes y Sandoval. Em 1978, compôs junto com a Profa. Glauce Viana, o Prof. Hélio Rola, o Prof. Luiz Capelo, o Prof. Marcus Vale e o Prof. Manassés Fonteles, o núcleo fundador do Mestrado em Farmacologia, primeiro na área da saúde em nosso Estado. Além de atuação notável no suporte eletrônico de equipamentos científicos de diversos laboratórios de pesquisa, foi pioneiro na UFC em estudos de eletrofisiologia. Em 2002 completou a formação com a tese de Doutorado “*Estudo comparativo de parâmetros elétricos na absorção de substratos Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-dependentes em epitélio jejunal e ileal de coelho em câmaras de Üssing*”, sob a supervisão do Prof. Manassés Fonteles e a co-orientação do Prof. Aldo Lima.

De espírito agregador, o Prof. Eduardo foi eleito por diversas vezes Chefe do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, onde atuou em prol da experimentação animal para elevar o ensino e a pesquisa científica no Porangabussu, outrora restrita aos antigos Institutos Básicos. Instituído na Reforma Universitária de 1968, o DFF logo instalou um biotério, dotado de canil, ranário e grande salão, ventilado naturalmente, para a criação de roedores (ratos, camundongos e cobaias), o qual servia de suporte didático e de investigação biomédica. No intuito de alertar a comunidade acadêmica local para a questão, ergueu em 1982 na entrada de serviço do DFF a estátua de um cão vadio em homenagem aos animais usados na rotina acadêmica. Aliás, tal escultura foi confeccionada com recursos próprios pela genitora dele, D. Angélica Ellery Torres da Silva, artista plástica formada na Academia de Belas Artes do Rio de Janeiro.

Nesta era, todo o processo de criação, manutenção, utilização e até o descarte dos animais de experimentação eram de responsabilidade exclusiva dos docentes, sem qualquer providência da Administração Superior!<sup>1</sup> Entre nós, o Prof. Eduardo foi pioneiro na peleja em implementar mínimas condições sanitárias ao biotério do DFF, que sequer dispunha de funcionário como responsável técnico, seja veterinário ou biólogo, contando apenas com a boa vontade de servidores terceirizados, sob contratos precários. Ante a desídia de muitos colegas de então, o Prof. Eduardo providenciava a compra de ração e maravalha, transportada inclusive na própria Belina II. Sob a insistência dele, os servidores tiveram pela primeira vez acesso a equipamentos de proteção individual, considerados excêntricos à época.

Foi assim, mediante o esforço de gerações de docentes, pós-graduandos, bolsistas de iniciação científica e servidores que foi aperfeiçoada no DFF a prática acadêmica de criação de animais de laboratório. Por certo, eventual avaliação externa poderá ainda recomendar melhores condições operacionais ao novo Biotério Prof. Eduardo Torres bem como no zelo ético ainda mais estrito na manipulação dos animais de experimentação pelas novas gerações de pesquisadores. E, tivéssemos a ventura de ainda contar com o Prof. Eduardo, julgo estaria ele a demandar da Administração Superior da UFC a completa institucionalização do novo Biotério Setorial do Campus do Porangabussu.

Oxalá esta reflexão sirva para atentar ser o processo social um rio, ora encachoeirado, às vezes a voltar a ponto de nos dar impressão de retrocesso, tal qual estamos atônitos a viver esta era de distopia. Mas, de fato, o rio sempre busca o desnível e após tantas voltas, flui sempre na direção da foz.

<sup>1</sup>Só em 2008 veio a ser promulgada a Lei Arouca (No 11.794), regulamentando o uso de animais em pesquisa e ensino no país, ao criar o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (Concea) e nas Instituições a Comissão de Ética no Uso de Animais (Ceua).

Armenio Aguiar dos Santos<sup>1</sup>.

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

### Como citar:

Santos AA. Elegia ao Professor Eduardo Torres. Rev Med UFC. 2019 out-dez;59(4):6.

# Ocorrência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso em maternidade de referência terciária no município de Fortaleza – CE

## Occurrence of retinopathy of prematurity in low-born newborn weights in tertiary reference maternity in the municipality of Fortaleza – CE

Maria do Socorro Landim Rodrigues Alves Xavier<sup>1</sup>. Tania Maria Sousa Araújo Santos<sup>1,2</sup>.

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

### RESUMO

**Objetivo:** conhecer as taxas de retinopatia da prematuridade (ROP) em recém-nascidos (RN)  $\leq 1500\text{g}$  e/ou  $\leq 32$  semanas, no serviço de neonatologia de uma maternidade pública terciária do município de Fortaleza. **Métodos:** estudo transversal, retrospectivo de dados secundários, onde os dados foram coletados nos prontuários no período de 1 ano, através de questionário simples. **Resultados:** nasceram 434 RN's e destes foram excluídos óbitos, transferências, malformações e infecções congênitas. Foram incluídos na pesquisa 119 prontuários. Destes, 31 (26%) pacientes apresentaram ROP, com predominância do estágio II (61,3%), zona II (93,5%), sem *plus* (64,5%), dos quais 45,2% realizaram tratamento com laser. Houve predomínio em prematuro extremo (61,3%), peso menor que 1000g (71%), sexo feminino (54,8%) e parto vaginal (61,3%). A maioria dos RN's necessitaram de manobra de reanimação (67,7%). 96,8% apresentaram síndrome do desconforto respiratório (SDR), 77,4% utilizaram surfactante e tiveram tempo de oxigenioterapia maior que 30 dias. A persistência do canal arterial (PCA) foi diagnosticada em 58,1%, sepse clínica em 93,5% e anemia em 96,8%. **Conclusão:** a maioria dos casos de ROP foram em RN's prematuros com evolução intimamente relacionada a comorbidades comuns no período neonatal.

**Palavras-chave:** Recém-nascido de muito baixo peso. Retinopatia da prematuridade. Fatores de risco.

### ABSTRACT

**Objective:** To know the rates of retinopathy of prematurity (ROP) in newborns (NB)  $\leq 1500\text{g}$  and/or  $\leq 32$  weeks, in the neonatal service of a tertiary public maternity hospital in the city of Fortaleza. **Methods:** A cross-sectional, retrospective study of secondary data, where data were collected in medical records in a 1-year period, using a simple questionnaire. **Results:** 434 newborns were born and of these, deaths, transfers, malformations and congenital infections were excluded. 119 medical records were included in the study. Of these, 31 (26%) patients presented ROP, with predominance of stage II (61.3%), zone II (93.5%), without plus (64.5%), of which 45.2% underwent laser treatment. There was a predominance of extreme premature (61.3%), weight less than 1000g (71%), female sex (54.8%) and vaginal delivery (61.3%). The majority of NBs required a resuscitation maneuver (67.7%). 96.8% presented respiratory distress syndrome (RDS), 77.4% used surfactant and had oxygen therapy time greater than 30 days. Persistence of ductus arteriosus (PCA) was diagnosed in 58.1%, clinical sepsis in 93.5% and anemia in 96.8%. **Conclusion:** the majority of cases of ROP were in premature newborns with an evolution closely related to common comorbidities in the neonatal period.

**Keywords:** Very low birth weight newborn. Retinopathy of prematurity. Risk factors.

**Autor correspondente:** Maria do Socorro Landim Rodrigues Alves Xavier, Rua Jornalista Cesar Magalhães, 500, Guararapes, Parquelândia, Fortaleza, Ceará. CEP: 60810-140. Telefone: +55 85 99113-9696. E-mail: bia.marcosneto@hotmail.com

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

Recebido em: 25 Set 2018; Revisado em: 11 Nov 2018; Aceito em: 14 Nov 2018.

## INTRODUÇÃO

A retinopatia da prematuridade (ROP) constitui um problema clínico e de saúde pública de extrema relevância. Configura-se dentre as causas importantes de cegueira infantil que leva a repercussões no desenvolvimento global do recém-nascido (RN) prematuro, nos quais, observa-se a interrupção do processo natural de vasculogênese da retina.<sup>1,2</sup>

Esta condição relatada por Terry em 1942, como fibroplasiaretrolental, cuja fisiopatologia associa-se a variações de hipóxia local e fenômenos vasculares sistêmicos, ganhou visibilidade nos países desenvolvidos.<sup>1,2</sup> Os avanços tecnológicos e científicos, aplicados às práticas assistenciais, como o uso indiscriminado de oxigênio e seu controle refletiram-se nas taxas através das décadas, desde a primeira epidemia com 7.000 casos nos Estados Unidos, em 1953 e com redução de taxas de ROP em 1950 (50%) e 1964 (04%).<sup>3</sup>

A qualidade de assistência neonatal, incluindo recursos humanos, tecnológicos e processos, contribuíram para redução da mortalidade neonatal, mas ocorreu a segunda epidemia entre os anos 60 e 70 e a terceira epidemia de ROP a partir dos anos 80 com estimativa anual de 300 novos casos de cegueira por ROP, incluindo os países em desenvolvimento, dada a sobrevida de recém-nascidos extremos e muito baixo peso.<sup>3-8</sup>

No Brasil, os dados mostram crescimento nas taxas de ROP, mas variam bastante com inferências anuais de até 16.000 recém-nascidos portadores de ROP e ganham importância os programas de acompanhamento preventivo e

terapêutico embora sejam acessíveis somente em centros de referência.<sup>1,6,9-11</sup>

A patogênese da ROP depende do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), regulado pelo oxigênio e fatores não regulados pelo oxigênio como o fator de crescimento insulina like (IGFI).<sup>8</sup> Patz e cols., em estudos clínicos prospectivos e controlados, observaram a relação de causa e efeito entre o uso de oxigenioterapia em ventilação mecânica e o aparecimento da ROP, entretanto, o nível de segurança no uso da oxigenioterapia em prematuros ainda não foi definido, apesar de notório saber que o uso cauteloso reduz a incidência de ROP.<sup>12</sup>

Sua etiologia é multifatorial com destaque para peso ao nascimento, idade gestacional e uso de oxigenioterapia,<sup>7,13-15</sup> mas outros fatores de risco foram identificados no estudo retrospectivo realizado na Universidade de São Paulo (USP) como: uso de fototerapia, múltiplas transfusões sanguíneas, presença de hemorragia intracraniana e asfixia.<sup>3,10,11,16,17</sup>

O diagnóstico de ROP baseia-se na classificação internacional da retinopatia da prematuridade (ICROP)/CRYO-ROP (The Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Study) que um grupo de experts elaborou e publicou nas versões de 1984 e 1987, a qual inclui a definição e estabelece a gravidade conforme os critérios: estadiamento (estágios 1-5), localização na retina (zonas I-III), extensão em horas (1-12h) e atividade da doença com ou sem a presença de doença *plus* (dilatação arteriolar e tortuosidade venosa) – conforme Quadro 1.

**Quadro 1.** Classificação Internacional da Retinopatia da Prematuridade (1984/1987/2005).<sup>8</sup>

Classificação Internacional da Retinopatia da Prematuridade (1984/1987/2005) <sup>8</sup>	
Estágio 1-ROP I	Isquemia com presença de linha branca e plana que separa a retina vascular da avascular
Estágio 2-ROP II	Alargamento da linha e identificação de crista elevada na retina periférica
Estágio 3-ROP III	Proliferação fibrovascular a partir da crista com subdivisões a partir de 2005: ROP III leve ROP III moderada ROP III grave
Estágio 4-ROP 4	A proliferação pode provocar um descolamento de retina subtotal ROP 4A: descolamento parcial e não afeta a mácula; ROP 4B: descolamento parcial que atinge a mácula
Estágio 5-ROP 5	Descolamento total de retina com proliferação fibrosa
Doença limiar – indicação de tratamento pelo risco desfavorável em 50% – definido pelo CRYO-ROP (1988)	Retinopatia estágio 3, em zona I ou II, com, pelo menos, cinco horas de extensão contínuas ou oito horas intercaladas, na presença de doença <i>plus</i> (dilatação arteriolar e venodilatação)

Continua

Conclusão.

**Quadro 1.** Classificação Internacional da Retinopatia da Prematuridade (1984/1987/2005).<sup>8</sup>

Doença pré-limiar tipo 1 – definido risco e indicação de tratamento ET-ROP (2003)	Qualquer ROP em zona I com <i>plus</i> - doença posterior agressiva Estágio 3, zona I, sem <i>plus</i> Estágio 2 ou 3 em zona II, com <i>plus</i>
Doença pré-limiar tipo 2 – Definido pelo ET-ROP	Estágio 1 ou 2, zona I, sem <i>plus</i> Estágio 3, zona II, sem <i>plus</i>
ROP agressiva posterior – introdução em 2005	Forma grave de rápida progressão sem padrão evolutivo de estadiamento

No Brasil, recomenda-se o uso das Diretrizes para a Triagem de Detecção e Tratamento da ROP em todos os recém-nascidos prematuros com peso de nascimento (PN)  $\leq 1.500$  gramas e/ou idade gestacional (IG)  $\leq 32$  semanas ao nascimento. A primeira avaliação com retinólogo deve ser realizada entre a 4<sup>a</sup> e a 6<sup>a</sup> semana de vida, usando oftalmoscópio binocular indireta (OBI) e dilatação pupilar. Outros neonatos expostos a riscos para desenvolver a doença, também tem indicação do exame oftalmológico.<sup>5,7,18</sup> As avaliações subsequentes e o aprazamento dos exames dependem dos achados e estadiamento, e seguem o protocolo, a saber: seguimento semestral para retina vascular; quinzenal para retina imatura ou presença de ROP pré-limiar; retinopatia em regressão e retina imatura em Zona I: semanal; ROP pré-limiar do tipo 1 (Zona I, qualquer estadiamento com *plus*; Zona I, Estadiamento 3; Zona II, Estadiamento 2 ou 3 *plus*) exame em 3 a 7 dias e ROP limiar: tratamento em até 72 horas.<sup>5,18</sup> As avaliações descontinuem quando o bebê apresenta retina totalmente vascularizada, atinge a idade gestacional corrigida acima de 45 semanas sem ROP pré-limiar ou apresenta regressão completa da lesão.<sup>5,18</sup>

Os RN classificados com ROP pré-limiar do tipo I são elegíveis para tratamento com laser aplicado com OBI entre as 37<sup>a</sup> – 38<sup>a</sup> semanas de idade corrigida<sup>1,19</sup> para preservar a qualidade de visão no paciente acometido e seguem em acompanhamento evolutivo semanal pela possibilidade de regressão em 14 a 21 dias do tratamento. Em caso de falha e evolução da doença *plus* (10 a 15% dos casos) uma nova intervenção a laser pode ser considerada.<sup>20,21</sup>

Dentre as novas terapias para melhorar os desfechos visuais, utiliza-se injeção intravítrea de anti-VEGF para o tratamento da ROP grave, desde 2009, entre a 35<sup>a</sup> ou 36<sup>a</sup> semana de idade pós-natal.<sup>1,22</sup>

A ROP estadio 1 ou 2, regride na maioria dos pacientes, pois a vascularização da retina periférica pode ir se completando, deixando poucas alterações anatômicas e funcionais residuais que não necessitam de intervenção. É necessário apenas acompanhamento durante os primeiros anos de vida, para a prevenção de ambliopia e do estrabismo.<sup>1,5</sup>

Dada sua importância clínica, reflexo da atenção neonatal e a lacuna de dados locais, justifica-se o estudo para comparar com os dados epidemiológicos no Brasil. Optou-se em estudo

retrospectivo sobre os recém-nascidos pré-termos de uma maternidade de referência terciária no município de Fortaleza – CE, no período de janeiro a dezembro de 2016 com o intuito de verificar: 1. Ocorrência anual da retinopatia nos recém-nascidos pré-termos; 2. Verificar a associação de ROP com os fatores de risco conhecidos.

## METODOLOGIA

Estudo transversal, retrospectivo de dados secundários em prontuários no período de 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2016. A amostra constituiu-se de RN's com peso de nascimento  $\leq 1500$ g e/ou  $\leq 32$  semanas de idade gestacional, nascidos na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC). O estudo realizou-se na unidade de neonatologia, nos serviços de terapia intensiva neonatal (UTIN), unidade de cuidados intermediários convencional (UCINCO) e unidade canguru (UCINCA). Foram incluídos todos os RN's nascidos pré-termos elegíveis segundo o protocolo do serviço e as diretrizes brasileiras de ROP. Foram excluídos os neonatos com alterações cromossômicas ou estruturais, portadores de infecções congênitas, os transferidos e os óbitos. O diagnóstico foi realizado por oftalmologista habilitado, utilizando aparelho oftalmoscópico e a retinopatia da prematuridade classificada em graus de acordo com a classificação internacional. Os exames foram realizados na beira do leito seguindo protocolo universal, que consiste em avaliar todos os recém-nascidos com peso  $\leq 1500$ g ou com idade gestacional  $\leq 32$  semanas, entre a 4<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> semana de nascimento.

Utilizou-se um instrumento de coleta de dados com as seguintes variáveis: **Variáveis maternas:** idade, tipo de parto, realização de pré-natal, antecedentes maternos, idade gestacional. A idade gestacional foi calculada a partir do primeiro dia da última menstruação (DUM) e, quando duvidosa, foi considerado uma ecografia obstétrica precoce. Na ausência dos dois métodos anteriores, a idade gestacional foi estimada pelo exame físico do recém-nascido. **Variáveis neonatais:** sexo, peso do nascimento e classificação do recém-nascido. O peso de nascimento foi considerado aquele aferido na sala de parto. Os recém-nascidos foram agrupados por peso em faixas (<1000g, 1000 – 1500g, 1500-2500g, > 2500g), para efeito de comparação das taxas de retinopatia da prematuridade. **Variáveis perinatais e do processo de assistência:** necessidade de reanimação, corticoide antenatal,

suporte ventilatório e patologias associadas. As variáveis do processo de atenção na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) foram o uso de ventilação mecânica invasiva (VMI) e tempo de oxigenioterapia.

As variáveis do processo de atenção relacionadas com a morbidade foram: presença da síndrome do desconforto respiratório (SDR), persistência do canal arterial (PCA), sepse clínica precoce ou tardia, anemia e icterícia. A SDR caracterizou-se clinicamente pela presença de desconforto respiratório de início logo após o nascimento ou nas primeiras horas de vida e piora progressiva nas primeiras 48 a 72 horas. O diagnóstico clínico foi confirmado por exames radiográficos que mostravam desde o padrão reticulogranular difuso à opacidade total dos campos pulmonares.

A PCA foi estabelecida por ecocardiograma transtorácico. A sepse neonatal foi estabelecida pela presença variável de sinais clínicos como distermias, letargia, apneia, sucção débil e irregular, associados a alterações da contagem leucocitária e/ou plaquetas, aumento de neutrófilos imaturos em relação aos totais que resultem em um escore hematológico para triagem de sepse igual ou superior a três ou choque séptico. A presença de hemocultura positiva constituiu-se em alguns casos como confirmação diagnóstica.

Os dados foram consolidados utilizando-se o programa estatístico Epi Info, com o banco de dados constituído e apresentados em forma de frequência simples e tabelas.

Foram respeitados os princípios bioéticos com o objetivo de resguardar os direitos dos pacientes envolvidos no trabalho, de acordo com as questões expressas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. O presente estudo foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Maternidade Escola da Universidade Federal do Ceará.

## RESULTADOS

No período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2016 nasceram 434 RN's  $\leq 32$  semanas e ou  $\leq 1500$ g. Destes, 305 RN's foram excluídos por óbito, malformações, infecções congênitas e transferência. Foram revisados 129 prontuários dos pacientes submetidos ao exame oftalmológico, sendo 7 excluídos por óbito durante o período de avaliação e 3 por transferência durante o período de seguimento. Destes, foram incluídos na pesquisa 119 prontuários.

Dos 119 pacientes estudados, 31 apresentaram exame oftalmológico alterado (26%). Da amostra incluída, houve predominância da ROP estágio 2 (61,3%), zona II (93,5%) e sem *plus* (64,5%) (Tabela 1-2-3). Destes, 17 (54,8%) não realizaram tratamento, apresentando vascularização com o seguimento e 14 (45,2%) necessitaram de tratamento com laser, onde todos apresentaram resposta satisfatória após o tratamento.

Para permitir a análise quanto ao peso de nascimento e idade gestacional, na Tabela 4 estão distribuídas as prevalências da

ROP de acordo com as faixas de peso e de idade gestacional. Observa-se o maior contingente de RN's com ROP na faixa de peso menor que 1000g (71%). Quanto à idade gestacional, constata-se uma elevação no grupo de 26 a 29 semanas (61,3%) (Tabela 4). Houve predomínio do sexo feminino (54,8%) e do parto vaginal (61,3%).

**Tabela 1.** Frequência de ROP de acordo com a classificação internacional (ICROP).

Estadiamento	ROP (%)
Estagio I	16,1%
Estagio II	61,3%
Estagio III	22,6%
Estagio IV	0%
Estagio V	0%

**Tabela 2.** Frequência de ROP de acordo com a classificação internacional (ICROP).

Localização	ROP (%)
Zona I	0%
Zona II	93,5%
Zona III	6,5%

**Tabela 3.** Frequência de ROP de acordo com a classificação internacional (ICROP).

Atividade da doença	ROP (%)
Com <i>plus</i>	35,5%
Sem <i>plus</i>	64,5%

**Tabela 4.** Distribuição de ROP por faixas de peso e idade gestacional.

Variáveis	ROP (n) (%)
<b>Peso</b>	
< 1000 gramas	22 (71%)
1000 – 1499 gramas	6 (19,4%)
1500 - 2500 gramas	3 (9,7%)
>2500g	0
<b>Idade gestacional</b>	
23 - 25 semanas	8 (25,8%)
26 – 29 semanas	19 (61,3%)
30 – 32 semanas	4 (12,9%)
>32 semanas	0

Com relação ao atendimento na sala de parto, verificou-se que a maioria dos RN's com ROP necessitaram de alguma manobra de reanimação (67,7%), principalmente intubação orotraqueal. Nas variáveis do processo de atenção na UTIN, observou-se que 30 (96,8%) pacientes apresentaram SDR, 24 (77,4%) utilizaram surfactante e 24 (77,4%) pacientes tiveram tempo de oxigenioterapia maior que 30 dias (Tabela 5-6). Todos os RN's realizaram ecocardiograma transtorácico e 18 (58,1%) pacientes foram diagnosticados com PCA. A sepse clínica foi diagnosticada em 29 pacientes (93,5%). Com relação à anemia, 30 pacientes (96,8%) necessitaram de concentrado de hemácias, 29 (93,5%) apresentaram icterícia com nível para fototerapia e 21 (67,7%) apresentaram hemorragia perintraventricular (HPIV), principalmente grau I.

**Tabela 5.** Comorbidades associadas aos pacientes com ROP.

Comorbidades	ROP (%)
Manobras de reanimação (n = 21)	67,7%
SDR (n = 30)	96,8%
Surfactante (n = 24)	77,4%
PCA (n = 29)	93,5%
Sepse (n = 29)	93,5%
Anemia – transfusão (n = 30)	96,8%
Icterícia (n = 29)	93,5%
*2 pacientes exsanguineotransfusão	
HPIV (n = 21)	67,7%

**Tabela 6.** Tempo de oxigenioterapia.

Tempo de oxigenioterapia	ROP (n) (%)
<15 dias	4 (12,9%)
15 – 30 dias	3 (9,7%)
>30 dias	24 (77,4%)

## DISCUSSÃO

Este estudo analisou RN's de muito baixo peso ao nascimento (RNMBPN) e menor ou igual a 32 semanas de idade gestacional nascidos na Maternidade Escola Assis Chateaubriand, no município de Fortaleza, Ceará. Dos 119 prontuários revisados, todos realizaram exame oftalmológico e 31 pacientes apresentaram retinopatia da prematuridade. Este contingente representa 26% do total de prontuários revisados, correspondendo à amostra final analisada. Desta amostra houve predominância da ROP estágio II (61,3%), zona II (93,5%) e sem *plus* (64,5%).

A ROP representa uma das causas mais importantes de cegueira prevenível na infância. Seu aumento relaciona-se com elevação nas taxas de sobrevivência de bebês muito prematuros assistidos nas unidades de terapia intensiva neonatais. Os casos de

ROP no serviço mostraram-se equivalentes à literatura, cuja prevalência varia de 13,2% a 36,4%.<sup>1,2,18</sup>

Encontrou-se expressiva associação das variáveis: peso ao nascimento, transfusão sanguínea, sepse, PCA e icterícia com o desenvolvimento de ROP em consonância com a literatura.<sup>4,7,10</sup>

No grupo com ROP, a média de peso foi de 938g, e a incidência foi maior no grupo de RN's com peso de nascimento menor que 1000g (71%), frequência esta superestimada, mas que se justifica pela característica da amostra predominante de RN's de extremo baixo peso ao nascimento (<1000g). Os dados demonstraram que quanto menor o peso, maior a chance em desenvolver a doença, o que está de acordo com a maioria dos estudos que apontam para o extremo baixo peso como fator de risco para aquisição da ROP.

O baixo peso como fator de risco sugere que fatores envolvidos no crescimento e desenvolvimento do indivíduo estejam implicados na etiologia dessa patologia. Trabalho feito em animais fundamentado em achados clínicos aponta o fator-1 de crescimento insulina-símile (IGF-1), o qual já é sabidamente importante no crescimento e desenvolvimento fetal, como participante fundamental na formação vascular retiniana. O nível sérico de IGF-1 se correlaciona com o crescimento fetal. Com isso, uma expressão menor desse fator contribuiria para um feto com peso reduzido e, portanto, com maior risco para ROP.<sup>19,23</sup>

No presente estudo, observou-se uma alta prevalência de SDR, uso de surfactante e uso de oxigenioterapia prolongada nos pacientes com ROP, que são compatíveis com outros estudos. Os níveis arteriais de oxigênio interferem na formação vascular retiniana do neonato.<sup>1,4,24</sup>

A vascularização normal da retina nasal se completa em média com 32 semanas, mas a vascularização da retina temporal se completa por volta de 40 semanas sob um regime de baixas pressões de oxigênio intraútero - PaO<sub>2</sub> igual a 30 mmHg. Diante do parto prematuro e exposição a variadas frações de oxigênio eleva-se a pressão arterial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) para 60 a 100 mmHg e o RN pode desenvolver ROP, pois a hiperóxia pode interromper o processo normal, interferindo no fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), inicialmente leva à hipóxia retiniana que estimula o aumento do VEGF e provoca uma neovascularização anômala.<sup>1,24</sup>

Vale destaque o fator IGF-I que exerce um papel necessário no processo de vascularização retiniana normal, não regulado pelo oxigênio, mas que em baixos níveis inibe a vascularização e se em excesso estimula a neovascularização. Segundo Villegas-Becerril e cols. os níveis séricos de IGF-I podem ser utilizados como um fator para o rastreamento e monitoramento da ROP.<sup>25,26</sup>

Embora o uso de surfactante melhore outros desfechos, não se observou redução dos casos de ROP, provavelmente pela relação com imaturidade global e sua etiologia multifatorial. A duração da oxigenioterapia associou-se à maior ocorrência e gravidade da ROP.<sup>1,24,26</sup>

Observou-se que 58,1% dos pacientes com ROP apresentaram PCA e sepse neonatal (93,5%). Fatores estes também apontados por Tartarella et al e relacionados ao desenvolvimento de ROP, seguido de anemia com necessidade de transfusão.<sup>1,15</sup> A transfusão de concentrado de hemácias também expõe o prematuro ao desenvolvimento da doença, pelo desvio da curva de dissociação da hemoglobina e liberação de oxigênio aos tecidos, já constatado em outras publicações, além do risco de descompensação hemodinâmica.<sup>13</sup> No presente estudo ainda ressaltou-se icterícia em 93,5% dos casos em zona de fototerapia, sendo 2 casos com indicação de exsanguineotransfusão e 21 pacientes com HPIV(67,7%).

A identificação das características dos recém-nascidos prematuros, comorbidades e terapias utilizadas é fundamental para identificar o grupo de risco e implementar medidas efetivas na sua triagem, possibilitando a prevenção da cegueira e reduzindo a incidência da ROP ao longo do tempo.

## CONCLUSÃO

Concluiu-se que a relação entre ROP e RNMBPN corresponde a 26% na população estudada, e todos estes casos foram diagnosticados com exame oftalmológico na beira do leito.

## REFERÊNCIAS

1. Tartarella MB, Fortes JB Filho. Retinopatia da prematuridade. e-Oftalmo CBO: Rev Dig Oftalmol. 2016;2(4):1-16.
2. Carvalho DS, Moreira AT, Bonotto LB. Prevalência de retinopatia da prematuridade em prematuros atendidos no período de 1992-1999 em Joinville (SC): avaliação de riscos associados - "screening". Arq Bras Oftalmol. 2007;70(1):55-61.
3. Shinsato RN, Paccola L, Gonçalves WA, Barbosa JC, Martinez FE, Rodrigues ML, et al. Frequência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Arq Bras Oftalmol. 2010;73(1):60-5.
4. Silva CF, Falco HC, Silva FG, Carvalho PK. Retinopatia da prematuridade: fatores de risco perinatais. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde. 2016;37(1):3-14.
5. Associação Médica Brasileira; Conselho Federal de Medicina. Projeto diretrizes retinopatia da prematuridade [Internet]. São Paulo: Conselho Brasileiro de Oftalmologia e Sociedade Brasileira de Pediatria; 2011 [acesso em: 20 Dez 2015]. Disponível em: [http://w.w.w.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/retinopatia\\_da\\_prematuridade.pdf](http://w.w.w.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/retinopatia_da_prematuridade.pdf)
6. Theiss MB, Grumann JA, Rodrigues MR. Perfil epidemiológico dos recém-nascidos prematuros com retinopatia da prematuridade no Hospital Regional de São José Dr. Homero de Miranda Gomes. Rev Bras Oftalmol. 2016;75(2):109-14.
7. Fortes JB Filho, Eckert GU, Valiatti FB, Costa MC, Bonomo PP, Procianoy RS. Prevalência e fatores de risco para a retinopatia da prematuridade: estudo com 450 pré-termos de muito baixo peso. Rev Bras Oftalmol. 2009;68(1):22-9.
8. Fortes JB Filho. Medidas preventivas em retinopatia da prematuridade "seguimento ambulatorial do prematuro de risco". [place unknown]: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2012 [acesso em: 12 Maio 2017]. Disponível em: [http://www.sbop.com.br/webforms/Interna.aspx?secao\\_id=116&s=Retinopatia-da-Prematuridade-\(ROP\)&c=Medidas-Preventivas-em-Retinopatia-da-Prematuridade&campo=295](http://www.sbop.com.br/webforms/Interna.aspx?secao_id=116&s=Retinopatia-da-Prematuridade-(ROP)&c=Medidas-Preventivas-em-Retinopatia-da-Prematuridade&campo=295)
9. Brito PR, Veitzman S. Causas de cegueira e baixa visão em crianças. Arquivo Brasileiro Oftalmologia. 2000;63(1):49-54.
10. Englert JA, Saunders RA, Purohit D, Hulsey TC, Ebeling M. The effect of anemia on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. J Perinatol. 2001;21(1):21-6.
11. Aggarwal R, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Retinopathy of prematurity. Indian J Pediatr. 2002;69(1):83-6.
12. Quinn GE. Retinopathy of prematurity in Brazil: an emerging problem. J Pediatr (Rio J). 2007;83(3):191-3.
13. Fortes JB Filho, Eckert GU, Procianoy L, Barros CK, Procianoy RS. Incidence and risk factors for retinopathy of prematurity in very low and in extremely low birth weight infants in a unit-based approach in southern Brazil. Eye (Lond). 2009;23(1):25-30.
14. Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in the United States. Br J Ophthalmol. 2008;92(3):320-5.
15. Shah VA, Yeo CL, Ling YL, Ho LY. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. Ann Acad Med Singapore. 2005;34(2):169-78.
16. Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G, Ots L, Wallin A, Holmström G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. Br J Ophthalmol. 2002;86(10):1122-6. Comment in: Br J Ophthalmol. 2002;86(10): 1071.

17. Rodriguez-Hurtado FJ, Canizares JM. [Screening for retinopathy of prematurity. Our experience about limits of birth weight, post-conceptual age and other risk factors]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2006;81(5):275-9. Article in Spanish.
18. Sluncheva B, Vakrilova L, Emilova Z, Doicheva E, Topov A. [Retinopathy of prematurity - frequency and risk factors]. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2002;42(1):10-4. Article in Bulgarian.
19. Moraes NS, Graziano RM, Moreira CA Junior. Retinopatia da prematuridade. In: Abujamra S, Ávila M, Barsante C, Farah ME, Gonçalves JO, Lavinsky J, et al. *Retina e vítreo: clínica e cirurgia*. São Paulo: Roca; 2000. p.535-43.
20. Kim TI, Sohn J, Pi SY, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(2):130-4.
21. Nicoara SD, Nascutzy C, Cristian C, Irimescu I, Stefanut AC, Zaharie G, et al. Outcomes and prognostic factors of intravitreal bevacizumab monotherapy in zone stage 3+ and aggressive posterior retinopathy of prematurity. *J Ophthalmol*. 2015;2015:102582.
22. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, Lambert SR. Outcomes after intravitreal bevacizumab versus laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a 5-year retrospective analysis. *Ophthalmology*. 2015;122:1008.
23. Zin A, Florencio T, Fortes JB Filho, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM, et al. Brazilian guidelines proposal for screening and treatment of retinopathy of prematurity (ROP). *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70(5):875-83.
24. Sears NC, Sears JE. Oxygen and retinopathy of prematurity. *Int Ophthalmol Clin*. 2011;51(1):17-31.
25. Villegas BE, Fernandez MF, Gonzalez R, Gallardo Galera JM. [Serum IGF-I levels in retinopathy of prematurity. New indications for ROP screening]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80(4):233-8. Article in Spanish.
26. Lermann VL, Fortes JB Filho, Procianoy RS. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(1):27-32.

**Como citar:**

Xavier MS, Santos TM. Ocorrência de retinopatia da prematuridade em recém-nascidos de muito baixo peso em maternidade de referência terciária no município de Fortaleza – CE. *Rev Med UFC*. 2019 out-dez;59(4):7-13.

# *Schistosoma mansoni* in Brazil in 2015: retrieval of deaths and characteristics of patients that evolved to death

## Esquistossomose mansoni no Brasil em 2015: recuperação de óbitos e características dos pacientes com evolução a óbito

Helio Milani Pegado<sup>1</sup>. Gilmara Lima Nascimento<sup>1</sup>. Maria Regina Fernandes de Oliveira<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Distrito Federal, Brasil.

### ABSTRACT

**Introduction:** Schistosomiasis is a disease endemic in Brazil. We analyzed the death records from the Brazilian Mortality Information System with the aim of retrieving deaths due to schistosomiasis and describing the patients that evolved to death in Brazil in the year of 2015. **Methods:** We evaluated the death certificates for retrieving basic causes due to schistosomiasis, estimated the mortality rate and described the sociodemographic characteristics of patients. **Result:** To retrieve the basic cause, we analyzed 150 death certificates and we found 39 (26%). Of the 406 studied deaths, 111 (27.3%) occurred in people aged between 60 and 69 and 101 (24.9%) between 70 and 79. Regarding the educational level, 196 (62.4%) had not concluded the elementary school and 85 (27.1%) had never studied. As to race/skin color, 248 deaths (65.1%) occurred in black or pardo. Pernambuco registered more deaths, with 119 (29.3%). Alagoas was the state presenting the highest mortality rate, with 1.62/100,000 residents. As immediate causes of death, most of them, 118 (29.1%), occurred by hypovolemic shock. **Conclusions:** Deaths were more frequent in older ages, consistent with the disease chronic evolution, in people with lower educational level, and in subjects that reported themselves as black or pardo.

**Keywords:** Schistosomiasis. Epidemiology. Mortality Registries. Mortality. *Schistosoma mansoni*.

### RESUMO

**Introdução:** A esquistossomose é uma doença endêmica em estados e municípios brasileiros. Neste estudo, foram analisados os registros do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) com a finalidade de recuperar óbitos decorrentes de esquistossomose e descrever características dos pacientes que evoluíram a óbito no Brasil no ano de 2015. **Métodos:** Foi realizado um estudo epidemiológico descritivo com dados do SIM, estimado o coeficiente de mortalidade e descritas as características sociodemográficas. **Resultado:** Foram analisadas 150 declarações de óbito que continham a esquistossomose citada em qualquer linha do atestado e foram recuperadas 39 (26%). Dos 406 óbitos estudados, 111 (27,3%) ocorreram em pessoas com idades entre 60 e 69 anos e 101(24,9%) entre 70 e 79 anos. Quanto à escolaridade, 196 (62,4%) tinham fundamental incompleto e 85 (27,1%) nunca estudaram. Quanto à raça/cor, 248 óbitos (65,1%) ocorreram em pretos e pardos. Pernambuco registrou mais óbitos, com 119 (29,3%). O estado com maior coeficiente de mortalidade foi Alagoas com 1,62/100.000 habitantes. Como causas imediatas de óbito, 118 óbitos (29,1%) ocorreram por choque hipovolêmico. **Conclusões:** Os óbitos foram mais frequentes em idades mais elevadas, coerente com a evolução crônica da doença, em pessoas com baixa escolaridade e em autorreferidos como pretos e pardos.

**Palavras-chave:** Esquistossomose. Epidemiologia. Registros de mortalidade. Mortalidade. *Schistosoma Mansoni*.

**Corresponding author:** Hélio Milani Pegado, SQS 112, Bloco B, Asa Sul, Brasília, Distrito Federal, Brasil. CEP: 70375-020. Phone: +55 61 99952-2626. E-mail: helio94@gmail.com

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

Received: 04 Sep 2018; Revised: 08 Dec 2018; Accepted: 08 Dec 2018.

## INTRODUCTION

Schistosomiasis represents a group of infectious diseases that have different etiological agents and sites of clinical manifestations: gastrointestinal schistosomiasis caused by *S. guineensis*, *S. intercalatum*, *S. mansoni*, *S. japonicum* and *S. mekongi*; bladder and urogenital schistosomiasis caused by *S. haematobium* and cerebral schistosomiasis caused by *S. japonicum*.<sup>1</sup> The intestinal schistosomiasis caused by *Schistosoma mansoni* is the schistosomiasis of epidemiological relevance in Brazil.<sup>2</sup>

Schistosomiasis represent the second most prevalent tropical disease in the world. They are internationally considered neglected diseases related to poverty and contributors to the poverty-disease-impoverishment cycle, with great socioeconomic repercussion.<sup>2</sup> According to the World Health Organization (WHO), around 240 million people are estimated to be infected in the world, 760 million people are at risk of infection, and 200 thousand deaths occur every year in Sub-Saharan Africa associated with severe consequences of the disease.<sup>3,4</sup>

The disease is endemic in 19 federated states from Brazil, comprising a large extension of the national territory; and the main disease focuses are in the States of Sergipe, Bahia, Alagoas, and Pernambuco.<sup>5</sup> In States and cities where the disease is endemic, transmission is more seen in areas marked by poor conditions of basic sanitation.

If the initial infection is not treated, infected people may evolve to extremely severe clinical forms, and may evolve to death.<sup>6,7</sup> The disease evolution depends on the human being reaction to the invasion, development and posture of the worms' eggs, with a variety of clinical forms. The chronic forms assume different classifications in the late phase, based on the most affected organ: a) hepatointestinal; b) hepatic, characterized by periportal fibrosis without splenomegaly and portal hypertension; c) hepatosplenic that follows with periportal fibrosis with splenomegaly; d) complicated forms, such as vascular pulmonary; pseudoneoplasm; lymphoproliferative disease; glomerulopathy; neurological; as well as other ectopic locations.<sup>8</sup>

Considering it is a disease that may be fatal and be responsible for deaths in Brazil, reviewing the certificates of death due to such disease is essential for higher epidemiological comprehension. The Death Certificate (DC) is the main source of mortality data. The death statement is the part in the DC that identifies the death causes and is divided into two parts. The first one corresponds to completion of death causes and the second part provides the causes that contributed to death. This first part has lines identified by letters a, b, c, and d, in which the last line is completed with the basic cause of death. The basic cause of death is the disease or affection that began the chain of pathological events that directly lead to death.<sup>9</sup> One of the DC copies is received in the City Departments of Health and the DC are recorded in the Brazilian Mortality Information System (SIM), which was essential to unify the DC from all parts of Brazil.<sup>6</sup>

Although there is standardization in the fulfillment of the death certificate, there are still many errors in filling out the DC that allow some deaths to be registered with other International Classification of Diseases (ICDs).<sup>10</sup>

This study aimed to analyze data obtained in the SIM database<sup>11</sup> about patients with schistosomiasis that died in 2015 in order to retrieve possible deaths, in which schistosomiasis was not mentioned as the basic cause of death. In addition, we described patients that evolved to death presenting the schistosomiasis as basic cause – by adding the retrieved deaths – through their sociodemographic characteristics. We also estimated the schistosomiasis mortality rate in the year of 2015, thus contributing to the description and knowledge of the death data in such period.

## METHODS

### Study type

We performed a descriptive epidemiological study. Firstly, we evaluated the death certificates for retrieving possible deaths due to schistosomiasis; secondly, we estimated the mortality rate and described the sociodemographic characteristics of patients that evolved to death due to schistosomiasis.

### Population and period

We studied data from all patients that died in 2015 in Brazil and that presented the following International Classification of Diseases (ICD): B65, B65.0, B65.1 and B65.2 in any part of the death statement. We collected data from the SIM database.<sup>11</sup>

### Data collection and processing

The process of death collection was performed in the SIM. We used this system to collect data from all patients presenting the ICD of schistosomiasis in any line of their death certificates.

After the process of collecting the deaths, we chose patients with schistosomiasis that, according to the DC, died due to other basic causes rather than schistosomiasis, based on the mentioned ICD.

We obtained 164 lines from these patients in an Excel table. These lines corresponded to all the ICD that were completed in these patients' death certificates. These ICD were organized in lines following the order of DC completion from line "a" to line "e".

Every recorded ICD was typed in the PesqCID program (Research in ICD 10 – DATASUS, version 2.4) and transcribed in a Microsoft Excel<sup>®</sup> spreadsheet.

The Excel table was analyzed line by line after the ICD of the death certificate had been decoded. We developed a clinical causal relation between the completed ICD in lines from "a" to "d" of the DC. By means of this analysis, we were able to

identify the relations of clinical causalities and to identify the basic cause of death according to the sequence of completion of the death statement.

We used the PesqCID program – Research in ICD 10 – DATASUS, Version 2.4, to decode the ICD. The Microsoft Excel® software was used to organize and present data.

### Consulted bibliographies for analysis of the death basic causes

We used the following textbooks as bibliographic sources to analyze the death cause: “Harrison’s principles of internal medicine”<sup>12</sup> and “Doenças infecciosas e parasitárias” 5. ed.,<sup>13</sup> besides scientific articles that are duly referenced.<sup>14-26</sup>

We analyzed the death certificate lines and their clinical correlation in order to identify if schistosomiasis would be the basic cause of death, based on the disease physiopathology.

The considered causes of death due to schistosomiasis were: cases of hematemesis, bleeding of the esophageal varices, hypovolemic shock by hematemesis,<sup>13</sup> death due to liver failure, portal hypertension with portal vein thrombosis<sup>15,20</sup> embolism,<sup>18,23-25</sup> and sepsis.<sup>26</sup>

Although some articles show the relation between sepsis and schistosomiasis, such relation was considered only when the word schistosomiasis appeared in the first part of the death certificate indicating that schistosomiasis had been contributing to sepsis. Therefore, we removed cases of death by septic shock, in which the word schistosomiasis appeared only in the second part of the death certificate, because it could indicate that schistosomiasis is a contributing cause, but not the cause of sepsis-related immunodepression.<sup>14,16</sup>

Liver neoplasm was accepted as a schistosomiasis-related disease<sup>14,19,21</sup> in cases where a sequence of completion was described in a way that schistosomiasis had to be mentioned before the neoplasm, indicating that the neoplasm had possibly occurred due to schistosomiasis and there were no confusion factors, such as comorbidity with hepatitis B and C.

The exclusion criteria of death recollection were: presence of blanks in the lines of the death certificate, which made impossible to determine the death cause and the presence of comorbidity with other liver diseases, such as patients with hepatitis B or C that could provide bias to the study, considering these diseases evolve with the clinics similar to schistosomiasis and could worsen their manifestations. We considered blanks in the completion when only one line of the death certificate was completed.

### Process of death description, sociodemographic characteristics, and mortality

After retrieving all deaths that had the schistosomiasis as basic cause, deaths were grouped according to the immediate conditions of death. We grouped them into 15 groups: hypovolemic shock; sepsis and infection; respiratory failure; liver failure and cirrhosis; cardiovascular diseases; other

shocks; hepatorenal syndrome; anemia; cerebrovascular diseases; acute and chronic kidney failure; liver cancer; pulmonary embolism; metabolic disorders; acid-base disorders; and ill-defined causes.

In addition, we also assessed the sociodemographic data from all the patients that had schistosomiasis as the basic cause mentioned in the SIM, which were added to those data retrieved after analysis, and the mortality rates were estimated per State.

We calculated absolute and relative frequencies for the categorical variables and the median of ages. Then, we performed hypotheses tests through the chi-square statistical test for comparison between the selected variables at a 5% decision level. Data were analyzed in the Microsoft Excel® and SPSS® programs.

### Ethical aspects

This study is part of the project “*Esquistossomose mansoni no Brasil – qual é a carga da doença?*” [*Schistosoma mansoni* in Brazil – what is the disease burden?], which was submitted to the Ethics Committee from the Medical School of University of Brasília, receiving approval (Protocol N°. 1.046.955, from April 29, 2015).

## RESULTS

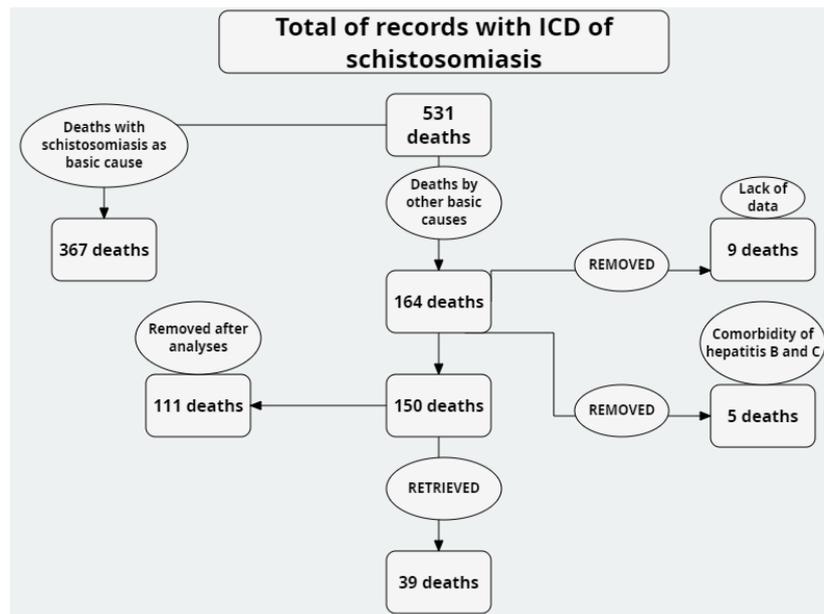
### Death recollection

The SIM database included 531 deaths. Of these, 367 deaths presented the schistosomiasis as basic cause of death, which were removed from this retrieval analysis of basic causes.

Of the 164 remaining statements, nine of them were removed (around 5.5%) because they were incomplete, i.e. they had only one completed ICD, besides the schistosomiasis ICD, which did not make viable the creation of a causal association and death understanding. We also removed five deaths due to comorbidity with Hepatitis B or C, as previously explained. Finally, one hundred and fifty deaths were analyzed and thirty nine were retrieved (Figure 1).

Of the 150 analyzed deaths, we found a completion error in 10 (6.67%) statements that presented the ICD R092 of cardiac arrest in line A and the ICD R688 in 12 deaths (8.00%), also in line A, which corresponds to the ICD of other signs and symptoms that correspond to ill-defined causes of deaths.

After the analyses of deaths, we retrieved 39 deaths, 26% of the 150 analyzed deaths. Most of the retrieved deaths were due to hematemesis and corresponded to 17 deaths (43.60% of the retrieved deaths) followed by liver failure in eight deaths (20.51%), and complications of liver neoplasm in four deaths (10.26%). In addition, the following were also responsible for death: respiratory failure secondary to pulmonary hypertension in three deaths (7.69%), and sepsis/infections also in three deaths (7.69%); there was one death (2.56%) due to each one of these four causes: embolism, portal hypertension, thrombocytopenia, and cardiogenic shock secondary to pulmonary hypertension.

**Figure 1.** Flowchart of the retrieval process of schistosomiasis deaths. Brazil, 2015.

### Sociodemographic data

We studied data from 406 patients that evolved to death by schistosomiasis, in which 367 deaths were already filled with the schistosomiasis mentioned as basic cause of death and 39 retrieved after analysis.

Of these patients, 206 (50.74%) were men and 200 (49.26%) were women (Table 1).

The median of ages was 66 years old (IIQ 57 – 76). There were 111 (27.34%) patients in the ages of 60-69. The second age range with the highest number of deaths was 70-79, with 101 cases (24.88%). There were only seven deaths between 0 and 29 years (1.73%) (Table 1).

The race/color was registered in 381 patients. Most of the schistosomiasis deaths occurred in people reported as black and *pardo*, corresponding to 248 (65.09%) deaths, followed by white people with 129 (33.86%). Of the registered patients, only four deaths occurred in indigenous people (around 1%) (Table 1).

Regarding the educational level, there were 314 records in the SIM. Of these, 196 patients had not completed elementary school (62.42%), 85 had never studied (27.07%), and 6 (1.91%) had completed or not completed upper school (Table 1).

The marital status was registered in 356 deaths. Of these, 166 (46.63%) were married, 82 (23.03%) were single, 66 (18.54%) were widowed, 21 (5.90%) were separated, and 11 (3.09%) lived in consensual marriage.

We compared the proportions between the following variables: age range and immediate cause of death; gender and race; gender and age range; gender and immediate cause of death; and gender and educational level. We only found statistically significant results in the 5% decision level in the comparison

between gender and educational level variables ( $p=0.002$ ). Women presented lower educational level than men, except in the category of incomplete elementary school. It is noteworthy that the educational level presented 77% of completion in the database, but it did not have important differential losses for gender, with 158 men and 156 women under analysis (Table 2).

### Other results

The majority of deaths, 343 (84.48%), occurred in hospitals. The remaining, fifty of them (12.32%), occurred at home and only thirteen deaths (3.2%) occurred in other health units.

The Brazilian state with more records of deaths due to schistosomiasis was Pernambuco (119 deaths, 29.31%), followed by Minas Gerais (70 deaths, 17.24%), Bahia (54 deaths, 13.30%), and São Paulo (52 deaths, 12.81%) (Table 3). The Northeast Region had more records of deaths (261, 64%).

We calculated the gross mortality rate for each State and for Brazil. The mortality rate of Brazil was 0.20 per 100,000 residents. The state presenting the highest mortality rate was Alagoas with 1.62 per 100,000 residents, followed by Pernambuco with 1;27 per 100,000 residents, Sergipe with 0.67 per 100,000 residents, Bahia with 0.35 per 100,000 residents, and Minas Gerais with 0.33 per 100,000 residents (Table 3).

Of 406 patients, 259 deaths underwent necropsy. Of these, 36 (13.9%) had the death diagnosis confirmed.

Among the immediate causes of death, the main one was hypovolemic shock in 118 deaths (29.06%), followed by sepsis and infections in 76 deaths (18.72%), respiratory failure in 54 (13.30%), and liver failure and cirrhosis in 44 deaths (10.84%). Thirty-eight records are highlighted (9.36%) as ill-defined causes of death (Table 4).

**Table 1.** Distribution of schistosomiasis death cases according to gender, age, race/color, and educational level. Brazil, 2015.

Variable	Number*	%
<b>Gender</b>		
Male	206	50.74
Female	200	49.26
<b>Total</b>	<b>406</b>	<b>100.00</b>
<b>Age range</b>		
0 to 9	1	0.25
10 to 19	2	0.49
20 to 29	4	0.99
30 to 39	16	3.94
40 to 49	41	10.10
50 to 59	63	15.52
60 to 69	111	27.34
70 to 79	101	24.88
80 to 89	52	12.81
90 to 99	15	3.69
<b>Total</b>	<b>406</b>	<b>100.00</b>
<b>Race/Color</b>		
Black and <i>Pardo</i>	248	65.09
White	129	33.86
Indigenous	4	1.05
<b>Total</b>	<b>381</b>	<b>100.00</b>
<b>Educational level</b>		
Never studied	85	27.07
Incomplete elementary school	196	62.42
Incomplete high school	27	8.60
Incomplete/complete upper school.	6	1.91
<b>Total</b>	<b>314</b>	<b>100.00</b>

\*White and ignored records were excluded.

Source: Adaptado de: Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM.<sup>11</sup>

**Table 2.** Distribution of schistosomiasis deaths cases according to gender and educational level. Brazil, 2015.

Educational level	Gender				Total
	Male		Female		
	n	%	n	%	
Never studied	34	21.52	51	32.69	85
Incomplete elementary school	98	62.02	98	62.82	196
Incomplete high school	21	13.91	6	3.85	27
Complete/incomplete upper school	5	3.16	1	0.64	6
<b>Total</b>	<b>158</b>	<b>100.0</b>	<b>156</b>	<b>100.0</b>	<b>314*</b>

\*White and ignored records were excluded. (p=0.002).

Source: Adaptado de: Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM.<sup>11</sup>

**Table 3.** Distribution of schistosomiasis death cases according to Federated States and mortality rate before and after the retrieve of deaths in Brazil. Brazil, 2015.

Brazilian state	Population	Before the retrieve			After the retrieve		
		N	(%)	M.R.*	N	(%)	M.R.*
Alagoas	3340932	49	13,35	1,47	54	13,30	1,62
Pernambuco	9345173	107	29,16	1,14	119	29,31	1,27
Sergipe	2242937	14	3,81	0,62	15	3,69	0,67
Bahia	15203934	50	13,62	0,33	54	13,30	0,35
Minas Gerais	20869101	64	17,43	0,31	70	17,24	0,33
Paraíba	3972202	9	2,45	0,27	9	2,22	0,23
Espirito Santo	3929911	7	1,9	0,18	8	1,97	0,2
Distrito Federal	2914830	3	0,81	0,1	4	0,99	0,14
Rio Grande do Norte	3442175	4	1,1	0,12	4	0,99	0,12
São Paulo	44396484	44	11,99	0,1	54	13,30	0,12
Maranhão	6904241	6	1,63	0,09	6	1,48	0,09
Goiás	6610681	5	1,36	0,08	5	1,23	0,08
Rondônia	1768204	1	0,27	0,06	1	0,25	0,06
Rio de Janeiro	16550024	3	0,82	0,02	4	0,99	0,02
Paraná	11163018	1	0,27	0,009	1	0,25	0,01
<b>Brazil</b>	<b>204450649</b>	<b>367</b>	<b>100</b>	<b>0,2</b>	<b>406</b>	<b>100</b>	<b>0,2</b>

\*M.R. – Gross \*Mortality Rate per 100 thousand residents.

Source: Adapted from: Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM.<sup>11</sup>; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.<sup>27</sup>

**Table 4.** Distribution of schistosomiasis death cases according to immediate causes of death. Brazil, 2015.

Immediate cause of death	Number of deaths	%
Hypovolemic shock	118	29.06
Sepsis and infection	76	18.72
Respiratory failure	54	13.30
Liver failure and cirrhosis	44	10.84
Ill-defined causes	38	9.36
Cardiovascular diseases and cardiogenic shock	20	4.93
Unspecified shock	12	2.96
Hepatorenal Syndrome	9	2.22
Anemia	9	2.22
Cerebrovascular diseases	8	1.97
Acute and chronic kidney failure	6	1.48
Liver cancer	4	0.99
Metabolic disorders	4	0.99
Pulmonary embolism	3	0.74
Acid-base disorders	1	0.25
<b>Total</b>	<b>406</b>	<b>100%</b>

Source: Adaptado de: Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM.<sup>11</sup>

## DISCUSSION

We found inconsistencies in the completion of death certificates, such as the inversion between the causality sequence of the death certificate lines, which could damage the analysis of mortality and the accuracy of the basic causes of deaths by schistosomiasis based on SIM data as it was described for other diseases.<sup>10,28,29</sup>

In addition, we found 10 DC that were incorrectly completed by the attribution of death to the cardiac arrest ICD. These DC completion errors may possibly occur due to the fast completion of the statements, lack of interest to fulfill them or even due to unawareness on how the DC completion should be done as described for Mendonça FM et al.<sup>28</sup>

We also observed that unspecific ICD were used to determine the death causes in the statements, such as R688 (of other signs and symptoms), which is in the group of ill-defined causes that diffculted the analyses and did not enable the recollection of some deaths. The use of these ICD that are not very specific like that of "other signs and symptoms" directly impacts the SIM, thus contributing to a system with lacks of accurate information regarding the death causes.<sup>10,28,29</sup>

Among the retrieved deaths, most of them were caused by typical complications of schistosomiasis, such as hematemesis and liver failure.<sup>13,22</sup> However, the relation between schistosomiasis and these complications may not have been established, due to unknowledge of the schistosomiasis physiopathology. Many doctors from non-endemic regions as São Paulo have to fill this DC.

The analyses described the sociodemographic aspects of 406 patients that died due to schistosomiasis in the SIM. In the studied records, death by schistosomiasis occurred both in men and in women, without gender distinction. Most of the patients evolved to death in the ages from 60-69 and 70-79, which shows that the disease may not be significantly decreasing the life expectancy. Nevertheless, even if it does not reduce the life expectancy in an impacting way, living with chronic schistosomiasis reduces the quality of life due to the severe events of repetition, multiple hospitalizations, and severity of clinical conditions.

We observed in the race/color distribution that the disease occurs more in black and *pardo* subjects, which is possibly

associated with the worst socioeconomic conditions of this population in Brazil, favoring the disease cycle. The educational level that was more prevalent in the cases was incomplete elementary school, followed by patients that never studied. This variable is directly associated with lower socioeconomic conditions and worse housing and environment sanitation conditions. We highlight the significant difference in the educational level between men and women, which may show gender inequalities to the access to education in the populations affected by the disease, association also known in other studies as described for Gazzinelli A et al.<sup>30</sup>

Deaths occurred mostly in hospitals (84.48%), followed by house and other health centers. Patients with schistosomiasis are severe patients with multiple complications that require great hospital support, who end up dying in this scenario.

São Paulo was the third region to register more deaths; even though is not endemic for the disease, probably it attracts many people with the disease that seek better medical-hospital support or more opportunity to work.

Necropsy does not seem very effective to confirm the post-mortem diagnosis of schistosomiasis, considering that 86.1% did not have a confirmation of the schistosomiasis death, even after the procedure. It maybe occurred after the necropsy because there are some problems registering the DC after the necropsy as described by Stuque CO et al.<sup>29</sup>

The main causes of death in the total amount of deaths were hypovolemic shock caused by bleeding of the esophageal varices, followed by infections, respiratory failure or cirrhosis that are compatible with the disease systemic affection.

Finally, we need more awareness when completing the death certificate – a very important theme in the doctor's formation, because this is the only professional with legal competence to complete the DC. In addition, this paper showed a sociodemographic distribution that is compatible with the sickness-poverty cycle described in schistosomiasis and the severe morbidity associated with the disease. This shows the need of control measurements, especially in endemic areas like the State of Pernambuco, focusing on the population at socioeconomic vulnerability.

## REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Parasites – Schistosomiasis [internet]. Atlanta: CDC; 2012 [acesso em: 23 fev 2018]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/epi.html>
- Ministério da Saúde (MS). Vigilância da esquistossomose mansoni: diretrizes técnicas. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- World Health Organization (WHO). Informal consultation on expanding Schistosomiasis control in Africa. Geneva: WHO; 2010.
- Vander Werf MJ, De Vlas SJ. Current estimated total number of individuals with morbidity and mortality due to Schistosomiasis Haematobium and S. Mansoni infection in Sub-Saharan Africa. Geneva: WHO; 2005 [acesso em: 23 jun 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/schistosomiasis/epidemiology/table/en/>
- Noya O, Katz N, Pointier JP, Theron A, Noya BA. Schistosomiasis in America. In: Franco-Paredes C, Santos-Preciato JJ, editors. Neglected Tropical Diseases - Latin America and the Caribbean. Vienna: Springer; 2015. p. 11-43.

6. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human Schistosomiasis. *Lancet*. 2006;368:1106-18.
7. Rasia IC, Rosa AC, Rediss AN. A utilização dos sistemas de informação em uma instituição de saúde de Pelotas/RS. *Rev Saúde. com*. 2012;8(2):32-42.
8. Souza FP, Vitorino RR, Costa AP, Faria FC Júnior, Santana LA, Gomes AP. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. *Rev Bras Clin Med*. 2011;9(4):300-7.
9. Ministério da Saúde (MS). Fundação Nacional de Saúde. Manual de instruções para o preenchimento da declaração de óbito. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. 42p.
10. Messias KL, Bispo-Junior JP, Pegado MF, Oliveira LC, Peixoto TG, Sales MA, et al. Qualidade da informação dos óbitos por causas externas em Fortaleza, Ceará, Brasil. *Cien Saude Colet*. 2016;21(4):1255-67.
11. Brasil. Ministério da Saúde (MS/SIM). Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM [Internet]. Brasília: Ministério da saúde; 2015 [acesso em: 3 jun 2016]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/pobt10uf.def>.
12. Mahmoud AA. Schistosomiasis and other trematode infections. In: Longo DL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 18. ed. New York: McGraw-Hill; 2013. p. 1752-9.
13. Prata A. Esquistossomose mansoni. In: Veronese R, Focaccia R. *Doenças infecciosas e parasitárias*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015. p. 2015-38.
14. El-Tonsy MM, Hussein HM, Helal TI-S, Tawfik RA, Koriem KM. Human Schistosomiasis mansoni associated with hepatocellular carcinoma in Egypt: current perspective. *J Parasit Dis*. 2016;40(3):976-80.
15. Leite LA, Pimenta AA Filho, Fonseca CS, Santos BS, Ferreira RC, Montenegro SM, et al. Hemostatic dysfunction is increased in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni and advanced periportal fibrosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(7):e2314.
16. Lima KM, Aires AL, Lucena LR, Almeida TM, Albuquerque MC, Castro CM. [Factors influencing the bacterial translocation in mice with chronic schistosomiasis]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2012;42(4):309-20. Spanish.
17. Olveda DU, Inobaya M, Olveda RM, Vinluan ML, Ng SK, Weerakoon K, et al. Diagnosing schistosomiasis-induced liver morbidity: implications for global control. *Int J Infect Dis*. 2017;54:138-44.
18. Papamatheakis DG, Mocumbi AO, Kim NH, Mandel J. Schistosomiasis-associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2014;4(4):596-611.
19. Sabry AH, El-Aal AA, Mahmoud NS, Nabil Y, Aziz IZ. An initial indication of predisposing risk of schistosoma mansoni infection for hepatocellular carcinoma. *J Egypt Soc Parasitol*. 2015;45(2):233-40.
20. Sinkala E, Kapulu MC, Besa E, Zyambo K, Chisoso NJ, Foster GR, et al. Hepatosplenic schistosomiasis is characterised by high blood markers of translocation, inflammation and fibrosis. *Liver Int*. 2016;36(1):145-50.
21. Toda KS, Kikuchi L, Chagas AL, Tanigawa RY, Paranaguá-Vezozzo DC, Pfiffer T, et al. Hepatocellular carcinoma related to Schistosoma mansoni infection: case series and literature review. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(4):260-4.
22. Barbosa CS, Souza Gomes EC, Campos JV, Oliveira FJ, Silva Mesquita MC, Oliveira EC, et al. Morbidity of Mansonii schistosomiasis in Pernambuco-Brazil: analysis on the temporal evolution of deaths, hospital admissions and severe clinical forms (1999-2014). *Acta Trop*. 2016;164:10-6.
23. Terra-Filho M, Mello MF, Lapa MS, Teixeira RH, Jatene FB. Clinical and haemodynamic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients scheduled for pulmonary thromboendarterectomy: Is schistosomiasis hypertension an important confounding factor? *Clinics*. 2010;65(11):1155-60.
24. Abo-Salem ES, Ramadan MM. A huge thrombosed pulmonary artery aneurysm without pulmonary hypertension in a patient with hepatosplenic schistosomiasis. *Am J Case Rep*. 2015;16:140-5.
25. Fernandes CJ, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, Souza R. Schistosomiasis and pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(5):675-81.
26. Hübner MP, Layland LE, Hoerauf A. Helminths and their implication in sepsis - a new branch of their immunomodulatory behaviour? *Pathog Dis*. 2013;69(2):127-41.
27. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1º de Julho de 2015 [Internet]; 2015 [acesso em: 4 jul 2017]. Disponível em: [ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas\\_de\\_Populacao/Estimativas\\_2015/estimativa\\_dou\\_2015\\_20150915.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2015/estimativa_dou_2015_20150915.pdf)
28. Mendonça FM, Drumond E, Cardoso AM. Problemas no preenchimento da declaração de óbito. *R Bras Est Pop*. 2010;27(2):285-95.
29. Staque CO, Cordeiro JA, Cury PM. Avaliação dos erros ou falhas de preenchimento dos atestados de óbito feitos pelos clínicos e pelos patologistas. *J Bras Patol Med. Lab*. 2003;39(4):361-4.
30. Gazzinelli A, Velasquez-Melendez G, Crawford SB, LoVerde PT, Correa-Oliveira R, Kloos H. Socioeconomic determinants of Schistosomiasis in a poor rural area in Brazil. *Acta tropica*. 2006;99(2-3):260-71.

**How to cite:**

Pegado HM, Nascimento GL, Oliveira MR. *Schistosoma mansoni* in Brazil in 2015: retrieval of deaths and characteristics of patients that evolved to death. *Rev Med UFC*. 2019 out-dez;59(4):14-21.

# Variabilidade interobservador no diagnóstico da doença trofoblástica gestacional: um estudo na residência de patologia da Universidade Federal do Ceará

## Interobserver variability in the diagnosis of gestational trophoblastic disease: a study in the pathology residency of the Federal University of Ceará

Edson de Macêdo Sousa<sup>1,2</sup>. Diane Isabelle Magno Cavalcante<sup>2</sup>. Lis Caetano Nóbrega Costa Araújo<sup>2</sup>.

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

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar a variabilidade interobservador no diagnóstico histopatológico de doença trofoblástica gestacional (DTG). **Metodologia:** Foram selecionados aleatoriamente 50 casos de DTG do arquivo do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Ceará, classificados no laudo original como: 31 molas completas, 15 molas parciais e 4 indeterminados. Uma lâmina de cada caso foi analisada por um médico residente e um patologista ginecológico, cujo diagnóstico foi considerado como referência. O laudo original também foi utilizado para comparação. Valor de beta-HCG, quando informado, foi correlacionado com o tipo de mola. Os valores de kappa foram calculados para a concordância interobservador. **Resultados:** A concordância geral interobservador foi fraca ( $\kappa=0,25$ ), entre o residente x patologista ginecológico e residente x laudo original o kappa foi respectivamente  $\kappa=0,16$  e  $\kappa=0,38$ . A concordância foi moderada ( $\kappa=0,41$ ) entre o patologista ginecológico e o laudo original. A dosagem de beta-HCG > 100.000 mUI/ml ocorreu em 7 molas completas e 4 parciais. **Conclusão:** A concordância interobservador para o diagnóstico de DTG variou de pobre a moderada quando somente a histologia foi utilizada como ferramenta diagnóstica. Valor alto de beta-HCG foi mais frequente na mola completa.

**Palavras-chave:** Doença trofoblástica gestacional. Mola hidatiforme. Variações dependentes do observador.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze interobserver variability in the histopathological diagnosis of gestational trophoblastic disease (GTD). **Methodology:** Fifty cases of GTD were randomly selected from the Department of Pathology of the Federal University of Ceará, classified in the original report as 31 complete moles, 15 partial moles and 4 non classified. A single slide from each case was evaluated by a resident physician and a gynecological pathologist, which diagnosis was considered as a reference. Original report was applied for correlation as well. Beta-HCG values was correlated with mole type, when provided. Kappa values were calculated for interobserver variability. **Results:** Overall interobserver agreement was poor ( $\kappa = 0.25$ ), between resident x gynecological pathologist and resident x original report the kappa values were respectively  $\kappa = 0.16$  and  $\kappa = 0.38$ . Concordance was moderate ( $\kappa = 0.41$ ) even between the gynecological pathologist and the original report. Beta-HCG values higher than 100.000 mIU/ml were seen in 7 complete and 4 partial moles. **Conclusion:** Interobserver agreement for the diagnosis of GTD ranged from poor to moderate when histology was the only diagnostic tool. High beta-HCG value was more frequent in complete moles.

**Keywords:** Gestational trophoblastic disease. Hydatidiform mole. Variations dependent on the observer.

**Autor correspondente:** Edson de Macêdo Sousa, Rua Braz de Francesco, 135, Presidente Kennedy, Fortaleza, Ceará. CEP: 60355-633. Telefone: +55 85 99629-4013. E-mail: macedo.sb@hotmail.com

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

Recebido em: 30 Jul 2018; Revisado em: 08 Dez 2018; Aceito em: 08 Dez 2018.

## INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) constitui um espectro de patologias caracterizadas pela proliferação anormal do trofoblasto. As lesões incluem mola hidatiforme completa e parcial, mola invasiva, coriocarcinoma e o tumor trofoblástico do sítio placentário<sup>1</sup>. Sua forma mais comum, mola hidatiforme, ocorre em torno de 1:200-400 gestações no Brasil, cerca de 5 a 10 vezes mais frequente que na Europa e América do Norte. Os extremos de idade e história obstétrica pregressa de DTG são fatores de risco para essa patologia<sup>2</sup>.

A mola hidatiforme completa (MHC) resulta da fecundação de um óvulo com núcleo ausente ou inativo por um espermatozoide ou mais raramente por dois espermatozoides, originando uma célula diploide. Não há elementos fetais. Já o cariótipo da mola hidatiforme parcial (MHP) é triploide, resultado da fertilização de um óvulo normal por dois espermatozoides ou um espermatozoide diploide. Pode haver feto, porém é inviável e apresenta crescimento intrauterino restrito e múltiplas malformações<sup>3</sup>. Ao exame histológico, as MHC exibem anormalidades que envolvem a totalidade ou a maior parte do tecido viloso. As vilosidades coriônicas estão aumentadas, apresentando forma côncava com cavitação central e não possuem vasos adequadamente desenvolvidos. Entretanto, a característica mais marcante é a extensiva proliferação trofoblástica, que envolve toda a circunferência dos vilos. Em contraste, as molas parciais demonstram aumento dos vilos e perturbação da arquitetura em apenas uma parte deles. A proliferação trofoblástica é moderada e focal<sup>4</sup>.

Os níveis de beta-HCG entre as portadoras de MHC são bastante elevados e quase metade das pacientes têm níveis superiores a 100.000 mUI/mL. No entanto, os níveis são bem menores entre os casos com MHP e valores superiores a 100.000 mUI/mL são observados em apenas 10% dos casos<sup>5</sup>.

O diagnóstico adequado do tipo de mola é muito importante para o seguimento clínico, pois determina o risco de doença molar persistente que é mais alto na MHC. Quando as características morfológicas das molas estão bem desenvolvidas, o diagnóstico histológico não oferece dificuldades, entretanto estudos têm demonstrado que o diagnóstico morfológico das molas, especialmente nas suas formas mais precoces, sofre de uma baixa reprodutibilidade interobservador<sup>6</sup>.

O exame histopatológico continua sendo o padrão ouro diagnóstico e atualmente pode-se utilizar como complementação diagnóstica nos casos dúbios entre mola parcial e completa a imunocoloração para p57, um inibidor do ciclo celular. O gene p57KIP2 é transcrito pela mãe, mas o imprinting é determinado pelo pai, e apresenta expressão no tecido decidual materno, como no citotrofoblasto e em células estromais das vilosidades, quando o material genético estiver presente no conceito, como ocorre na MHP. Em

contraste, uma vez que os dois cromossomos x das MHC são derivados do pai, não ocorre expressão da proteína p57 no citotrofoblasto ou em células estromais dos vilos dessas molas<sup>3</sup>. A implementação dessa imunocoloração associado a padronização de critérios morfológicos, informação do valor do beta-HCG e a ploidia definida pela citometria de fluxo contribuiriam para reduzir a variabilidade diagnóstica interobservador.

O objetivo desse estudo é analisar a variabilidade interobservador no diagnóstico histopatológico de doença trofoblástica gestacional (DTG) no serviço de patologia da Universidade Federal do Ceará no contexto da residência médica.

## MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa observacional, do tipo coorte transversal, utilizando 50 casos selecionados de forma aleatória dentre 212 casos de DTG provenientes da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) no período de 2012 a 2015 e que foram diagnosticados por patologista ginecológico no Departamento de Patologia da UFC. O diagnóstico do patologista ginecológico foi considerado como referência. Os casos foram codificados por números e vistos de forma cega e independente por um médico residente de anatomia patológica e por um patologista ginecológico. Os casos foram classificados em MHC, MHP, aborto hidrópico (AH), aborto usual (A) e indeterminados de acordo com critérios histopatológicos clássicos descritos na literatura especializada. O valor do beta-HCG, informado na solicitação do exame histopatológico, foi comparado com o tipo de DTG. Os dados foram analisados para concordância percentual e teste Kappa. O índice de Kappa ( $\kappa$ ) menor que 0,4 indica fraca concordância, entre 0,4 e 0,75 moderada concordância e maior que 0,75 excelente concordância. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), parecer Nº 103.998.

## RESULTADOS

A idade das pacientes variou de 15 a 48 anos. Os laudos histopatológicos originais dos 50 casos selecionados foram de 31 MHC, 15 MHP e 4 indeterminados. A concordância geral interobservador foi 32% ( $\kappa=0,25$ ), em 11 casos de MHC, 4 de MHP e 1 indeterminado. Entre o residente e diagnóstico do patologista foi de 36% ( $\kappa=0,16$ ), em 11 casos de MHC, 5 de MHP e 2 indeterminados. Entre residente e o laudo original foi de 60% ( $\kappa=0,38$ ), em 12 casos de MHC, 15 de MHP e 3 indeterminados. Já a concordância entre patologista ginecológico e o laudo original foi 64% ( $\kappa=0,41$ ), em 27 casos de MHC, 4 de MHP e 1 indeterminado (Tabela 1). A dosagem de beta-HCG foi informada na solicitação médica em 46 casos e foi maior que 100.000 mUI/ml em 11 pacientes (7 molas completas e 4 parcial).

**Tabela 1.** Concordância no diagnóstico histológico.

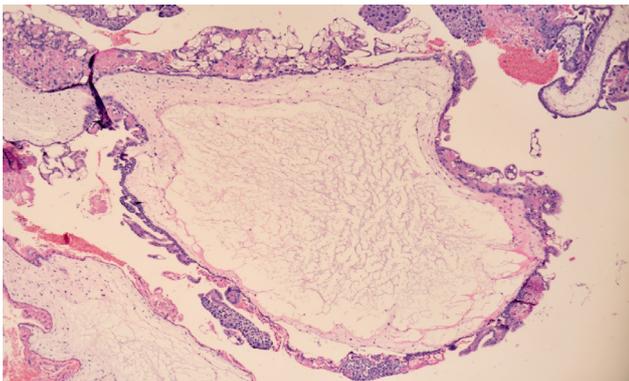
Casos	Idade	HCG (mIU/ml)	Laudo	Patologista	Residente
1	37	609,4	C	C	P
2	43	<1,2	I	C	P
3	15	507	C	C	P
4	25	546.699	P	AH	P
5	38	47.253	C	C	P
6	39	>200.000	C	C	P
7	29	703,5	C	C	C
8	24	>200.000	C	C	C
9	46	4318	P	P	P
10	25	>200.000	C	C	P
11	19	xxxxx	I	I	I
12	29	2007	C	P	P
13	19	18	P	P	P
14	21	10.313	C	I	P
15	19	54930	P	AH	P
16	37	155.447	C	C	C
17	48	7.958	P	C	P
18	20	1.000	C	C	P
19	39	1.007	C	C	C
20	16	95.422	C	C	P
21	42	<1	P	A	P
22	30	974	C	C	C
23	26	>255.000	C	C	P
24	25	xxxxx	P	C	P
25	16	4925	C	C	C
26	18	>200.000	C	C	P
27	32	>200.000	C	C	C
28	21	335,4	P	C	P
29	27	<1	P	P	P
30	24	6,3	I	A	I
31	24	17733,2	C	C	P
32	41	37.320	C	I	C
33	21	190	C	C	P
34	22	3791,8	C	C	P
35	30	xxxxx	P	I	P
36	42	126,498	P	C	P
37	19	682	C	C	C
38	16	90809	C	C	C
39	18	<0,1	C	C	C
40	35	33,5	C	I	I
41	19	960,6	C	C	P
42	24	19.072	C	C	P
43	26	xxxxx	I	A	I
44	32	>270.000	P	P	P
45	17	138.583	P	C	P
46	16	48.995	C	C	P
47	48	95	P	C	P
48	25	<1	P	C	P
49	27	<0,1	C	C	P
50	18	<2	C	C	C

C: Mola Completa; P: Mola Parcial; I: Mola Indeterminada; A: Aborto; AH: Aborto Hidrópico.

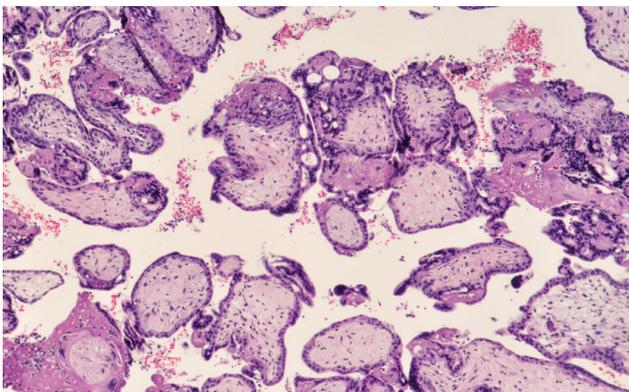
## DISCUSSÃO

Patologistas em sua rotina geralmente se deparam com produtos de abortamento representados na histologia por vilosidades coriônicas hidrópicas e tem que definir o diagnóstico. O nosso índice de concordância diagnóstica geral foi fraco ( $k = 0.25$ ) ocorrendo em 32% do total de 50 casos (Tabela 1). Estudo semelhante relata concordância intraobservador com 5 patologistas em 60% do total de 50 casos usando apenas critérios morfológicos padronizados de Szulman e Surti para definir o diagnóstico; ou seja, o diagnóstico MHC é feito quando há edema de todas as vilosidades com formação de cisternas centrais, ausência de embrião e hiperplasia trofoblástica circunferencial (Figura 1). O diagnóstico de MHP ocorre quando há envolvimento parcial das vilosidades (normais e hidrópicas), presença de feto, hiperplasia trofoblástica focal leve a moderada e inclusões trofoblásticas (Figura 2). Nesse mesmo estudo também foi avaliado a concordância intraobservador, com resultado variando entre 50% a 90% de concordância<sup>7</sup>.

**Figura 1.** Microfotografia de vilosidade hidrópica, com cisterna central e hiperplasia do trofoblasto diagnosticada pelos observadores como MHC (caso 8; HE 100x).



**Figura 2.** Vilosidades coriônicas com hiperplasia trofoblástica leve e focal. Os três observadores diagnosticaram como MHP (caso 32; HE 100x).

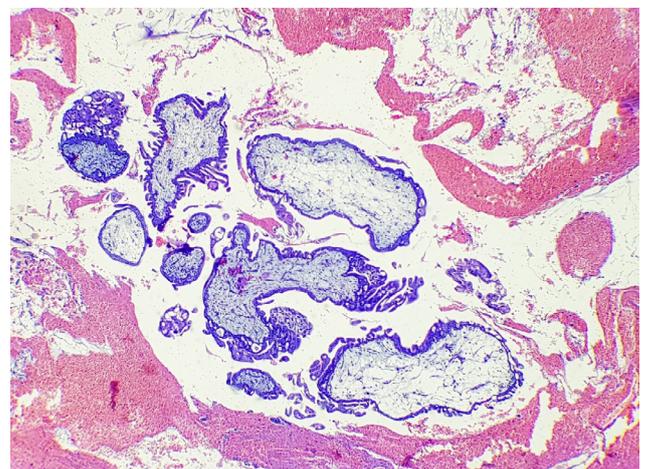


Existem alguns motivos para essa baixa concordância em nosso estudo. Em primeiro lugar todos os casos selecionados eram de gestações do primeiro trimestre estando os vilos pouco desenvolvidos e os critérios descritos em livros didáticos são derivados de estudos em molas de idade gestacional mais avançada. Segundo a hiperplasia trofoblástica na MHP é

focal e leve, que torna a identificação difícil. Exemplo é a proliferação trofoblástica polar, própria do AH que pode ser confundido como critério de MHP. Em terceiro lugar foi utilizada somente uma lâmina por caso e a literatura mostra que as vezes é necessário a avaliação de até dez blocos para confirmar uma hiperplasia trofoblástica focal em uma MHP. Informações clínicas de níveis séricos de beta-HCG, exames de imagem e uma boa descrição macroscópica são de fundamental importância na complementação diagnóstica, pois níveis de beta-HCG entre as portadoras de MHC são bastante elevados e quase metade das pacientes têm níveis superiores a 100.000 mUI/ mL. No entanto, os níveis são bem menores entre os casos com MHP e valores superiores a 100.000 mUI/mL são observados em apenas 10% dos casos<sup>5</sup>. Nosso levantamento constatou dosagem de beta HCG > 100.000 mUI/ml em 11 pacientes (7 molas completas e 4 parcial), porém essa informação não estava presente no momento do diagnóstico. A descrição macroscópica do produto histopatológico também não foi utilizada como critério pelos observadores desse estudo.

O exame histopatológico continua sendo o padrão ouro diagnóstico, porém em casos dúbios entre MHP, MHC e AH faz-se necessário utilizar métodos complementares. O diagnóstico entre MHC e MHP é relativamente simples, porém em gestações em estados iniciais como em nosso relato suscitam discordância diagnóstica, como mostrado na Figura 3. O estudo imuno-histoquímico com p57 estaria indicado, pois seria positivo nas MHP devido à presença de material genético materno e negativo nas MHC devido à origem essencialmente androgenética. A citometria de fluxo para determinar a ploidia do DNA também seria útil, pois evidenciaria diploidia nas MHC e triploidia nas MHP. Em estudo semelhante da avaliação interobservador de 38 casos de mola hidatiforme, apresentou concordância entre diagnóstico histológico e imunocoloração para p57 em 90,9 % das MHC e 100% das MHP. Mostrou ainda concordância entre diagnóstico histológico e ploidia em 100% das MHC e 75% das MHP<sup>8</sup>. Outro estudo relatou melhora significativa na concordância entre os patologistas após adição de dados citométricos de fluxo, resultando em concordância interobservador, passando de 60% para 78%<sup>7</sup>.

**Figura 3.** Algumas vilosidades edemaciadas com hiperplasia trofoblástica moderada e focal. Dois observadores diagnosticaram como MHP e um como MHC (HE 100x).



A diploidia exclui essencialmente a MHP, porém pode corresponder a MHC e AH que geralmente são diploides. A triploidia pode corresponder MHP ou um AH triploide. Por isso o dado isolado da ploidia do DNA é insuficiente para estabelecer um diagnóstico de mola hidatidiforme.

## CONCLUSÃO

A concordância interobservador para o diagnóstico de DTG

## REFERÊNCIAS

1. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:539-1.
2. Braga A, Obeica B, Moraes V, Silva EP, Amim-Junior J, Rezende Filho J. Doença trofoblástica gestacional - atualização. *Revista HUPE.* 2014;13(3):54-60.
3. Kurman RJ, Mazur MT, Shih IM. Gestational trophoblastic tumors and related tumor-like lesions. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnet BM, editors. *Blaustein's pathology of the female genital tract.* 6. ed. New York: Springer; 2011. p. 1075- 1135.
4. Ellenson LH, Pirog EC. O trato genital feminino. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins e Cotran: Patologia - bases patológicas das doenças.* 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010. p. 1060-71.
5. Andrade JM. Mola hidatiforme e doença trofoblástica gestacional. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(2):94-101.
6. Meconnell TG, Murphy KM, Hafez M, Vang R, Ronnet BM. Diagnosis and subclassification of hydatidiform moles using p57 immunohistochemistry and molecular genotyping: validation and prospective analysis in routine and consultation practice settings with development of an algorithmic approach. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:805-17.
7. Fukunaga M, Katabuchi H, Nagasaka T, Mikami Y, Minamiguchi S, Lage JM. Interobserver and intraobserver variability in the diagnosis of hydatidiform mole. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:942-7.
8. Crisp H, Burton JL, Stewart R, Wells M. Refining the diagnosis of hydatidiform mole: image ploidy analysis and p57KIP2 immunohistochemistry. *Histopathology.* 2003;43:363-73.

### Como citar:

Sousa EM, Cavalcante DI, Araújo LC. Variabilidade interobservador no diagnóstico da doença trofoblástica gestacional: um estudo na residência de patologia da Universidade Federal do Ceará. *Rev Med UFC.* 2019 out-dez;59(4):22-26.

# Perfil epidemiológico e complicações cirúrgicas de mulheres submetidas a cirurgias para disfunção do assoalho pélvico em centro de referência do estado do Ceará, no período de 2014 a 2016

## Epidemiological profile and surgical complications of patients submitted to surgeries for pelvic floor dysfunction in a Brazilian reference center, from 2014 to 2016

Ana Larissa Pinheiro Muniz<sup>1</sup>. Andreisa Paiva de Monteiro Bilhar<sup>2</sup>. Leonardo Robson Pinheiro Sobreira Bezerra<sup>1,2</sup>. Ana Carolina Montes Ribeiro<sup>1</sup>. Family Cordeiro de Oliveira<sup>1</sup>.

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

### RESUMO

**Introdução:** A disfunção do assoalho pélvico é uma condição comum e responsável por importante morbidade em mulheres, o prolapso de órgãos pélvicos (POP) e a incontinência urinária (IU), são as disfunções mais prevalentes. **Objetivos:** Avaliar perfil epidemiológico e resultados cirúrgicos de pacientes operadas para correção de prolapso de órgãos pélvicos (POP) e incontinência urinária (IU) em hospital público terciário no Ceará. **Métodos:** Estudo retrospectivo, análise de prontuários de 204 pacientes submetidas a cirurgias para correção de POP e IU no período de 2014 a 2016. **Resultados:** A média etária encontrada foi de 59,4 anos, 79,9% possuíam parto vaginal prévio. As principais queixas foram: bola ou peso vaginal (67,6%), IU de esforço (22%) e IU mista (22%). A cirurgia mais realizada para correção de POP foi a colpoplastia anterior (51,4%), e para IU foi a cirurgia de SLING – TOT (74,3%). Em relação às complicações cirúrgicas, foram 10 casos de complicações intraoperatórias, complicações pós-operatórias imediatas ocorreram em 28 pacientes (13,7%), sendo as mais prevalentes a dor intensa e a retenção urinária, apenas 2,9% pacientes foram reoperadas. **Conclusão:** Os procedimentos cirúrgicos apresentaram taxas de complicações e recidivas, semelhante ao relatado na literatura atual, alguns procedimentos tendo mais riscos que outros.

**Palavras-chave:** Ginecologia. Prolapso de órgãos pélvicos. Incontinência urinária.

### ABSTRACT

**Introduction:** Pelvic floor dysfunction is a common condition and is responsible for significant morbidity in women, pelvic organ prolapse (POP) and urinary incontinence (UI), which are the most prevalent dysfunctions. **Objectives:** To evaluate the epidemiological profile and surgical results of patients submitted to surgeries for correction of pelvic organ prolapse (POP) and urinary incontinence (UI) in a public tertiary hospital in Ceará. **Methods:** A retrospective study was carried out, analyzing the records of 204 patients undergoing surgery to correct POP and UI in the period from 2014 to 2016. **Results:** The mean age was 59.4 years, 79.9% had a history of vaginal delivery. The main complaints were: vaginal ball or weight (67,6%), stress UI (22%) and mixed UI (22%). The most performed surgery for POP correction was anterior colpoplasty (51,4%), for UI correction, the SLING -TOT surgery, had a prevalence of (74,3%). About to surgical complications, there were 10 cases of intraoperative complications, immediate postoperative complications occurred in 28 patients (13.7%), with the most prevalent being intense pain and urinary retention, only 2.9% of patients were reoperated. **Conclusion:** Surgical procedures presented complication rates and recurrences, similar to those reported in the current literature, some procedures having more risks than others.

**Keywords:** Gynecology. Pelvic organ prolapse. Urinary incontinence.

**Autor correspondente:** Ana Larissa Pinheiro Muniz, Rua José Vilar de Andrade, 2005, Sapiranga, Fortaleza, Ceará. CEP: 60833-096. Telefone: +55 85 99185-6868. E-mail: analarissamuniz@outlook.com

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

Recebido em: 28 Ago 2018; Revisado em: 12 Nov 2018; Aceito em: 12 Dez 2018.

## INTRODUÇÃO

A disfunção do assoalho pélvico é uma condição ginecológica comum e responsável por importante morbidade nas mulheres atingidas. A incontinência urinária (IU) e o prolapso de órgãos pélvicos (POP) são as disfunções mais conhecidas, com mais elevada prevalência e cuja as taxas aumentam progressivamente com a idade.<sup>1</sup>

A prevalência estimada de POP é de 21,7% em mulheres de 18-83 anos, chegando a 30% nas mulheres entre 50-89 anos.<sup>1</sup> A causa para o POP é multifatorial e resulta de uma perda no suporte pélvico, devido ao parto vaginal, aumento da idade e do índice de massa corporal, podendo também haver predisposição genética.<sup>2</sup>

A cirurgia representa-se como a melhor opção terapêutica para o POP, contudo a taxa de recorrência pode chegar a 34,6% e depende de fatores como: o estágio da distopia, atrofia genital, fatores que aumentam a pressão intra-abdominal e principalmente de fatores constitucionais.<sup>3</sup>

A IU é conceituada como toda a queixa de perda involuntária de urina. A causa é multifatorial, sendo responsável por gerar exclusão social, interferindo na saúde física e mental da paciente e comprometendo sua qualidade de vida.<sup>4</sup>

A prevalência da IU apresenta ampla variação na literatura, de 2 a 55%, dependendo de sua definição, idade e sexo da população estudada e metodologia da pesquisa. É mais frequente entre o sexo feminino, ocorrendo em 34% das mulheres com mais de 60 anos. Entre as mulheres acima de 50 anos, a prevalência chega a 25%, sendo a incontinência urinária de esforço (IUE), definida como perda involuntária de urina associada a esforço, exercício, tosse ou espirro, responsável por metade a dois terços dos casos.<sup>5</sup>

O estudo urodinâmico (EUD) é o estudo dos aspectos fisiológicos e patológicos envolvidos no armazenamento e esvaziamento da urina. Tem como objetivo identificar as causas específicas dos sintomas das pacientes, seja a incontinência urinária, a disfunção miccional ou sintomas irritativos do trato urinário, sendo capaz de fornecer dados para orientar o correto tratamento.<sup>5</sup>

O sucesso do tratamento cirúrgico depende de uma boa mobilidade uretral. O SLING tornou-se simples, minimamente invasivo, com baixo índice de complicações e excelentes resultados. O TVT (*Tension Free Vaginal Tape*<sup>TM</sup>) por via transobturatória passou a ser utilizado, diminuindo ainda mais a invasividade e as complicações como perfuração vesical, intestinal e vascular.<sup>6</sup>

Avaliar o perfil epidemiológico e complicações cirúrgicas de pacientes submetidas a cirurgias para correção de prolapso de órgãos pélvicos (POP) e incontinência urinária (IU) em hospital público terciário no Estado do Ceará, é o objetivo principal, assim como, identificar quais as cirurgias mais realizadas para POP e IU e avaliar a relação do estudo urodinâmico com o tipo de cirurgia realizada para IUE, assim como os resultados cirúrgicos, também estão entre os objetivos deste estudo.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, transversal e retrospectivo, de caráter analítico realizado em um hospital terciário de Fortaleza - CE. A amostra foi composta por pacientes de qualquer idade submetidas a cirurgias ginecológicas para a correção de POP e IU no período de 01 de Outubro de 2014 a 30 de Setembro de 2016, sendo critérios de inclusão a realização das seguintes cirurgias: colpoplastia anterior, colpoplastia posterior, correção do prolapso apical com fixação sacro-espinhal, culdoplastia de McCall, colpocleise de Lefort, SLING transobturatório, SLING retropúbico, SLING autólogo, cirurgia de Burch.

Os dados foram coletados a partir dos registros cirúrgicos do centro cirúrgico da MEAC (Maternidade Escola Assis Chateaubriand) onde houve o levantamento dos registros das pacientes que realizaram as cirurgias em questão no período acima citado, de posse desses dados foi realizado uma visita ao SAME (Serviço de arquivo médico e estatística) da MEAC, os prontuários foram localizados e foi utilizado uma ficha de autoria própria com as informações necessárias para a coleta dos dados necessários, as variáveis foram coletadas e categorizadas de acordo com a disposição dessa ficha. (Figura 1)

Os dados foram analisados utilizando o Windows Excel 2010, sendo os dados quantitativos expressos como médias e desvios padrões. A estatística descritiva apresenta-se composta de medianas, médias aritméticas e desvios-padrão para resumir as variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram relatadas como frequências, utilizando percentagens e intervalos de confiança de 95%.

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização deste estudo.

O Comitê de Ética da Maternidade Escola Assis Chateaubriand aprovou o projeto (Número de Parecer: 2.350.997). A pesquisa foi realizada de acordo com os critérios estabelecidos pela Declaração de Helsinki e suas modificações.

## RESULTADOS

O estudo analisou prontuários de 204 pacientes submetidas a cirurgias para correção de POP e IU. A média etária das pacientes foi de 59,4 anos ( $\pm 13,37$ ), idade mínima encontrada foi de 21 anos e a máxima de 89 anos. Em relação aos aspectos sociais, observou-se que 14 (6,8%) pacientes não possuíam escolaridade, 84 estudaram até o 1º grau (41,1%), e 34 (16,6%) até o 2º grau. Quanto ao estado civil, 93 (45,5%) pacientes eram casadas, 44 (21,5%) viúvas, 33 (16,2%) solteiras, 16 (7,8%) divorciadas, 11 (5,3%) tinham união estável. A ocupação mais prevalente foi "Do lar" com 51 pacientes (25%), 48 mulheres eram aposentadas (23,07%), 27 trabalhavam como doméstica (12,9%), 09 como agricultora (4,3%) e 08 com costura (3,8%), as demais exerciam outras atividades menos citadas. Nos antecedentes obstétricos das pacientes, evidenciou-se um total de 163 pacientes com parto vaginal (79,9%), destas, 137 tiveram 2 ou mais partos vaginais (67,1%); apresentavam parto cesariana prévio 48 pacientes (23,5%).

**Figura 1.** Ficha de coleta de dados.

Ficha de coleta de dados

Paciente (Iniciais): \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Estado civil: casada ( ) solteira ( ) União estável ( ) viúva ( )

Paridade: G \_\_\_\_ P \_\_\_\_ A \_\_\_\_ PV: \_\_\_\_ PC: \_\_\_\_ PF: \_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_

Escolaridade: sem escolaridade ( ) alfabetizada ( ) 1º grau ( ) 2º grau ( ) 3º grau ( )

Comorbidades: Sim ( ) Não ( ) \*Se sim qual: HAS ( ) DM ( ) IAM ( ) AVC ( ) outros ( )

Ambulatório de origem: Uroginecologia ( ) Cirurgia ginecológica ( ) Outros ( )

Indicação da cirurgia: Sintomas:

Frouxidão Vaginal ( )

Bola na vagina ( )

Incontinência urinária: Esforço ( ) Mista ( ) Urgeincontinência ( )

Queixa de retenção urinária: ( )

Assintomática ( )

POP-Q: Aa \_\_\_\_ Ba \_\_\_\_ C \_\_\_\_ HG \_\_\_\_ CP \_\_\_\_

Ap \_\_\_\_ Bp \_\_\_\_ D \_\_\_\_ CVT \_\_\_\_

EUD: IUE ( ) VLPP: \_\_\_\_\_ CNI ( )

Obstrução infravesical ( )

Cirurgia proposta: \_\_\_\_\_

Cirurgia realizada: A mesma ( ) Outras ( ) Qual: \_\_\_\_\_

Tempo de cirurgia: 1 hr ( ) Entre 1 e 2hrs ( ) 3hrs ( ) >4hrs ( )

Cirurgião: \_\_\_\_\_

Tipo de anestesia: Raquianestesia ( ) Peridural ( ) Geral ( )

Tempo de internação: até 48 hrs ( ) 2-4 dias ( ) >4dias ( )

Complicações no Intraoperatório:

Transfusão sanguínea sim ( ) Não ( )

Lesão de Órgãos: sim ( ) Não ( ) \*se sim, qual: \_\_\_\_\_

Lesão de Grandes Vasos: sim ( ) Não ( )

Duplo J: sim ( ) Não ( )

Queimadura: sim ( ) Não ( )

Intercorrências clínicas: sim ( ) Não ( ) \*se sim, qual: \_\_\_\_\_

UTI: sim ( ) Não ( )

Complicações Pós-operatórias (imediatas – primeiras 24 hrs de PO):

Dor intensa: sim ( ) Não ( )

Retenção urinária: sim ( ) Não ( )

• Com SVD ( ) Sem SVD ( )

Sangramentos-transfusões: sim ( ) Não ( )

TVP: sim ( ) Não ( )

Reabordagem cirúrgica: sim ( ) Não ( )

Cefaleia pós- raquianestesia: sim ( ) Não ( )

Obstrução de SVD: sim ( ) Não ( )

Complicações Pós-operatórias (Tardias):

Revisão de cirurgia: sim ( ) Não ( )

\*se sim: 7 dias ( ) entre 7 e 14 dias ( ) >14 dias ( )

Infecção de FO: sim ( ) Não ( )

Infecção urinária: sim ( ) Não ( )

Granuloma Vaginal: sim ( ) Não ( )

Extrusão de tela: sim ( ) Não ( )

Dispareunia: sim ( ) Não ( )

Sind. Bexiga hiperativa: sim ( ) Não ( )

Ex Físico: sim ( ) Não ( ) \*POP-Q: \_\_\_\_\_

Recidiva: sim ( ) Não ( )

\*Se sim – Nova cirurgia: sim ( ) Não ( )

Qual: \_\_\_\_\_

As queixas clínicas mais prevalentes, relacionadas ao POP consistiram em: “Bola ou peso na vagina” em 138 pacientes (67,6%), frouxidão vaginal em 13 pacientes (6,3%), já relacionadas a IU, a incontinência urinária de esforço foi relatada em 45 pacientes (22,0%), urgeincontinência em 30 (14,7%), incontinência urinária mista em 45 (22,0%) e retenção urinária em 30 pacientes (14,7%) (Tabela 1).

Entre os procedimentos cirúrgicos realizados para correção de POP, a colpoplastia anterior (CPA) foi a mais realizada, sendo aplicada em 105 pacientes (51,4%), seguido da colpoplastia posterior (CPP), realizada em 60 pacientes (29,4%) e perineoplastia em 58 (28,4%). A técnica mais utilizada para correção de prolapso apical foi a culdoplastia de McCall, em 25 pacientes (12,25%) e a FSE (fixação sacro-espinhal) em 23 pacientes (11,2%), em 11 pacientes associou-se as duas técnicas (5,3%) (Tabela 2).

**Tabela 1.** Principais queixas relatadas pelas pacientes.

Queixas	Nº de pacientes	Porcentagem
Bola/peso na vagina	138	67,6%
Frouxidão vaginal	13	6,3%
Incontinência urinária de esforço	45	22,0%
Urgeincontinência	30	14,7%
Incontinência urinária mista	45	22,0%
Retenção urinária	30	14,7%

**Tabela 2.** Apresentação da quantidade dos procedimentos cirúrgicos.

Procedimentos	Nº de casos	Porcentagem
Colpoplastia anterior	105	51,4%
Colpoplastia posterior	60	29,4%
Perineoplastia	58	28,4%
Culdoplastia de McCall	25	12,25%
FSE	23	11,2%
SLING TOT	61	74,3%
SLING RP	18	21,9%

A cirurgia de SLING para o tratamento cirúrgico da IU ocorreu em 82 pacientes (40,1%), sendo a modalidade de SLING transobturatório (TOT) a mais utilizada, 61 pacientes (74,3%), enquanto o SLING retropúbico (RP) foi realizado em 18 pacientes (21,9%) e o SLING autólogo em 3 pacientes (1,2%).

Em relação ao tipo de anestesia utilizado no procedimento, a maioria, 152 pacientes (74,5%) foram submetidas à raquianestesia. Realizando a correlação dos exames diagnósticos e sua associação com a cirurgia realizada, pode-se observar uma média do valor da VLPP (pressão de perda à manobra de Valsalva) ao estudo urodinâmico de 52,02 nas pacientes submetidas à cirurgia com o SLING RP; enquanto que nas pacientes nas quais se fez uso do SLING TOT a média da VLPP foi de 96,04.

Em relação aos achados do exame clínico, das pacientes que realizaram CPA (105 pacientes), 40 pacientes tinham PPVA (prolapso de parede vaginal anterior) estágio II (38,09%) e 57 (54,3%), mais da metade, apresentavam estádios avançados (III e IV). Das 23 pacientes que realizaram FSE, 78,2% (18 pacientes) apresentavam prolapso apical estágio III ou IV, das 25 pacientes que realizaram a correção do prolapso apical pela técnica de McCall, destas 84% (21 pacientes) apresentavam prolapso apical estágio III ou IV e por fim, nestes dois grupos tivemos 42 pacientes que realizaram HTV (histerectomia transvaginal) concomitante, destas 79,5% (33 pacientes) apresentavam prolapso apical estágio III ou IV. Do total de 82 pacientes que realizaram cirurgia de SLING, 70 foram submetidas a EUD (85,3%) e 64 (78,04%) apresentaram IUE no exame.

Em relação às complicações cirúrgicas, a ocorrência de complicações intraoperatórias foram 10 casos (4,9%), verificadas como 1 caso de lesão de grande vaso, houve lesão de artéria pudenda em cirurgia de Histerectomia Vaginal (HTV) + FSE, lesão de órgãos adjacentes em 5 casos, os outros 4 casos, foram intercorrências clínicas durante o procedimento.

As complicações pós-operatórias imediatas ocorreram em 28 pacientes (13,7%), sendo as mais prevalentes a dor intensa em 8 (28,5%) pacientes e a retenção urinária, ocorrida em 11 pacientes (39,2%). As complicações tardias, verificadas até as últimas consultadas registradas em prontuário, incluíram principalmente recidiva dos sintomas, 31 (15,1%) pacientes, sendo que apenas 6 (2,9%) pacientes foram submetidas a uma nova cirurgia; infecção urinária, em 9 pacientes (4,4%), 6 pacientes (2,9%) apresentaram infecção do foco operatório, 7 (3,4%) desenvolveram granuloma vaginal, 2 (0,9%) pacientes submetidas a cirurgia de SLING apresentaram extrusão de tela, 2 (0,9) pacientes desenvolveram Síndrome da Bexiga Hiperativa e 10 (4,9%) apresentaram outros sintomas (Tabela 3).

**Tabela 3.** Complicações cirúrgicas no pós-operatório.

Complicações cirúrgicas no pós-operatório	Nº de casos	Porcentagem
ITU	09	4,4%
Infecção de sítio cirúrgico	06	2,9%
Granuloma Vaginal	07	3,4%
Extrusão de tela (Cirurgia de SLING)	02	0,9%
Bexiga Hiperativa	02	0,9%
Outros	10	4,9%
Recidiva dos sintomas	31	15,1%
Reoperação	06	2,9%

## DISCUSSÃO

O pico de incidência do número de cirurgias para POP é entre 60 e 69 anos. No Pelvic Support Study em mulheres de 20–59 anos, a incidência de prolapso dobra a cada década, sendo difícil separar os efeitos do hipoestrogenismo do envelhecimento.<sup>7</sup>

Barber e Maher (2013) relatam que mulheres mais velhas que já pariram têm propensão a desenvolverem novos ou progressão de prolapso de órgãos pélvicos.<sup>8</sup> Mesmo o POP tendo origem multifatorial, o parto vaginal é um importante fator de risco, frente a possibilidade de lesão de estruturas como o nervo pudendo e o músculo levantador do ânus durante a passagem do feto pelo canal de parto.<sup>9</sup> Os partos normais mal assistidos aumentam ainda mais esse risco.<sup>10</sup>

O perfil das pacientes deste estudo muito se assemelha ao que podemos ver na literatura, tendo em vista que a média etária foi de 59 anos, 163 pacientes tiveram parto por via vaginal e destas, 137 eram múltíparas, com 2 ou mais partos vaginais.

A sintomatologia mais específica de POP é a sensação de “bola na vagina”, e se o POP for severo, essa “bola” pode ser vista ou tocada pela própria mulher. A gravidade dos sintomas varia e é o fator determinante para quando e que tipo de tratamento oferecer. Um estudo transversal de 237 mulheres avaliadas para POP encontrou 73% com incontinência urinária concomitante, 86% com urgência urinária, 62% com disfunção miccional e 31% com incontinência fecal, nota-se então que existe uma sobreposição considerável com outros distúrbios do assoalho pélvicos.<sup>11</sup>

Em nosso estudo, em relação à sintomatologia, a queixa de bola na vagina foi a mais citada, quando relacionada ao POP. A queixa de incontinência urinária tanto de esforço quanto de urgência também esteve bastante presente, sendo comum uma mesma paciente apresentar mais de um sintoma. Na população estudada, 91 pacientes (43,75%) tinham queixas combinadas, relacionadas ao POP e IU.

O prolapso de parede vaginal anterior é o POP mais rotineiramente encontrado, sendo essa estrutura a responsável por sustentar a bexiga e a uretra. A perda desse amparo pode causar cistocele e hiper mobilidade uretral, comumente se apresentando como IUE.<sup>12</sup> Ambas as queixas foram amplamente vistas nas pacientes do estudo.

O procedimento cirúrgico mais realizado foi a colpoplastia anterior (CPA). É importante ressaltar que a mesma paciente em um único momento cirúrgico pode ter sido submetida a mais de um procedimento, a depender de suas queixas e avaliação diagnóstica.

As técnicas de CPA geralmente envolvem a dissecação da mucosa vaginal em relação à fâscia pubovesicocervical, a seguir, a fâscia é suturada na linha mediana, dando suporte à bexiga e à uretra. Em casos de grandes prolapsos, defeito lateral da fâscia ou em recidivas de prolapsos, o uso de telas sintéticas pode ser indicado para uma melhor sustentação.<sup>7</sup>

As evidências atuais tendem a preferir reparos de parede anterior com o uso do próprio tecido da paciente do que com telas de polipropileno, frente ao grande número de morbidades relacionadas ao uso de telas, como maior tempo de cirurgia, POP subsequente, e necessidade de reabordagem cirúrgica. Dessa forma, o uso de telas não é considerado

como uma primeira linha de intervenção para o prolapso do compartimento anterior.<sup>13</sup>

No presente estudo observou-se que os procedimentos para correção de prolapso de parede vaginal anterior utilizaram a técnica de colporafia, não sendo evidenciado o uso de telas sintéticas como opção de reparo. Tal dado, porém, pode ser referente a preferência pela técnica, pela habilidade do cirurgião, bem como pelo fato de tratar-se de um hospital público e não houvesse a disponibilidade de tal material.

Um ensaio clínico randomizado comparou três grupos com defeito de parede posterior, sendo, o primeiro, submetido à correção pela técnica da colpoplastia posterior tradicional, o segundo, à correção sítio específica, e o terceiro, tratado por correção sítio específica reforçada com tela de tecido suíno. Não se observou diferença nos índices de falha entre a colpoplastia tradicional e a correção sítio específica. Houve menor recorrência no grupo da colpoplastia posterior tradicional, quando comparada à colpoplastia reforçada com tela de tecido suíno. Não houve diferença nos resultados funcionais ou nas taxas de reoperação.<sup>3</sup> No nosso estudo não houve distinção quanto ao emprego da técnica de correção sítio específica, assim como não houve emprego de telas nem sintéticas e nem biológicas, sendo assim a técnica realizada em sua totalidade foi a colpoplastia posterior tradicional.

A colpoplastia posterior (CPP) está associada a taxas de sucesso de 80-95% para correção do prolapso vaginal posterior. Resolução ou melhora dos sintomas podem ser esperados na maioria das mulheres após colpoplastia posterior associado a reconstrução pélvica.<sup>11</sup> No presente estudo as pacientes foram submetidas a CPP e a perioneoplastia, mostrando uma grande associação dos dois procedimentos, para um melhor resultado.

Existem várias técnicas cirúrgicas para correção do prolapso apical, as duas abordagens vaginais mais comuns são a fixação do ligamento uterossacro, conhecida como culdoplastia de McCall e a fixação do ligamento sacroespinhoso (FSE). Um estudo cirúrgico multicêntrico mostrou que a suspensão do ligamento uterossacro tem anatomia e resultados semelhantes à fixação do ligamento sacroespinhoso em dois anos de seguimento.<sup>11</sup>

FSE é um procedimento cirúrgico amplamente utilizado para correção do prolapso apical, no qual se suspende o ápice vaginal no ligamento sacroespinhoso, unilateral ou bilateralmente, tipicamente usando uma abordagem extraperitoneal, apresentando baixos índices de recorrência do prolapso apical. A culdoplastia de McCall usa os ligamentos uterosacrais proximais para suspender o ápice vaginal, esses são plicados na linha média para obliterar o fundo de saco posterior.<sup>8</sup>

Colombo e Milani (1998) compararam os dois procedimentos durante histerectomias vaginais e concluíram que a FSE apresenta piores resultados em relação a tempo cirúrgico e necessidade de transfusão.<sup>14</sup> Não houveram diferenças significativas quanto a recorrência do prolapso apical, mas McCall apresentou menor recorrência de prolapso de parede anterior.

Em relação às cirurgias realizadas para a correção de prolapso apical em nosso serviço, as técnicas mais utilizadas foram a culdoplastia de McCall e a FSE, em 11 pacientes associou-se às duas técnicas, porém não há evidências na literatura que corroborem a associação das técnicas para melhores resultados. Na cirurgia com Fixação sacroespinhal (FSE) as principais complicações desta técnica compreendem: as lesões do feixe vículo-nervoso do pudendo pela proximidade anatômica e a lateralização da vagina.<sup>15</sup> Em nosso levantamento foi descrito um caso de lesão de artéria pudenda, durante procedimento de FSE associado a histerectomia vaginal.

Seklehner et al. (2015) avaliaram a eficácia e as complicações das cirurgias de SLING TOT e SLING RP, sendo que o SLING RP demonstrou melhores índices de cura objetiva, embora tenha apresentado maiores taxas de sangramento e perfuração da bexiga, além de maior tempo cirúrgico, o SLING TOT apresentou mais casos de sintomas neurológicos e perfuração vaginal.<sup>16</sup> Kenton et al (2015) acompanharam mulheres após 5 anos de cirurgia e comparou grupos que realizaram SLING TOT e SLING RP, de maneira geral, o sucesso do tratamento diminuiu ao longo dos anos. Aquelas submetidas a SLING RP tiveram maior proporção de sucesso, embora o grupo do SLING TOT apresentou melhores resultado em relação a queixas urinárias. Erosões de tela aconteceram em ambos os grupos, em pequena proporção.<sup>17</sup>

Em nosso estudo a técnica mais utilizada foi o SLING TOT, tal dado se associa ao perfil das pacientes quando analisado o Estudo Urodinâmico (EUD), visto que a maioria delas apresentou valores altos de VLPP.

O EUD é uma ferramenta que auxilia no diagnóstico e na escolha adequada para tratamento das pacientes; que permite avaliar o trato urinário inferior, auxiliar na escolha da terapêutica e prever resultados pós-operatórios.<sup>18</sup>

A principal complicação associada à colpoplastia é a recidiva do POP, que ocorre em 30% a 60% dos casos.<sup>19</sup> Em nosso estudo tivemos uma casuística considerada baixa de recidivas, apenas 15,1% das pacientes apresentaram recidiva subjetiva dos sintomas e somente 2,9% das pacientes foram submetidas a uma nova cirurgia. No entanto temos um estudo transversal que não permite o seguimento das pacientes, ficando esse tipo de resultado limitado quanto uma melhor avaliação.

Segundo Richter et al, 2010, no estudo TOMUS, que avaliou complicações de cirurgia de SLING, a perfuração vesical ocorreu em 5% dos casos de cirurgia de SLING RP, em nosso estudo houveram dois casos relatados.<sup>20</sup>

Em relação a complicação cirúrgica imediatas de retenção urinária que ocorreram em 11 pacientes, pode-se atribuir ao uso da morfina durante a anestesia. A retenção urinária após o uso da morfina é uma reação adversa do tipo A segundo a classificação de Rawlins e Thompson, esta classificação é a mais aceita atualmente no que se refere a reações adversas a medicamentos, o fato de ser tipo A, seria por se tratar de algo previsível de acontecer.<sup>20</sup>

A cirurgia de SLING também está associada a retenção urinária, no estudo TOMUS, ocorreu disfunção miccional, como retenção urinária e sensação de esvaziamento incompleto, em 3,4% nos casos de SLING RP e 1,3% nas cirurgias de SLING TOT.<sup>20</sup>

Em estudo brasileiro realizado na Amazônia legal, extrusão da tela sintética pela vagina foi encontrada em uma frequência de 9,5% nas pacientes submetidas à cirurgia de SLING. Na literatura mundial a frequência de extrusão de tela descrita é de 0 a 14%, e em outros estudos brasileiros de 4%.<sup>21</sup> Nosso estudo apresentou somente dois casos de extrusão de tela verificados em cirurgia de SLING, uma frequência baixa de 0,9%, somente. No entanto a limitação dos resultados se dá por se tratar de um estudo retrospectivo, esse tipo de complicações na maioria das vezes leva tempo para ocorrer, outra questão também é que, os resultados são baseados em informações coletadas em prontuários e dependente do seu correto preenchimento. O aumento na expectativa de vida das mulheres tem levado a maior procura por atendimento médico devido condições como o prolapso de órgãos pélvicos e a incontinência urinária. Ressalta-se que o presente estudo é um levantamento pioneiro sobre as características das cirurgias

para correção de disfunções do assoalho pélvico realizado no estado do Ceará.

Com esses dados, pretendemos conhecer as características dessas pacientes, o que poderá auxiliar na promoção de estratégias de gestão adaptadas à população local, assim como, o estabelecimento de possíveis medidas de prevenção.

## CONCLUSÃO

As mulheres avaliadas neste estudo apresentaram média etária de 59 anos, eram predominantemente do lar e múltiparas, com partos vaginais prévios. Os procedimentos cirúrgicos mais realizados foram a colpoplastia anterior, colpoplastia posterior e a perineoplastia em casos de prolapso de órgãos pélvicos; e a cirurgia de SLING para incontinência urinária. As pacientes apresentaram taxas de complicações e recidiva compatível com o que foi visto na literatura mundial.

É imprescindível comunicar nossas complicações a fim de contribuir para uma base de dados que permita o conhecimento sobre as mesmas, sendo importante registrá-las apropriadamente nos prontuários, visando prevenir futuros eventos e aprimorar constantemente técnicas cirúrgicas.

## REFERÊNCIAS

- Bezerra LR, Vasconcelos JA Neto, Vasconcelos CT, Augusto KL, Karbage SA, Frota IP. Temas em uroginecologia: manual prático em uroginecologia e disfunções do assoalho pélvico para profissionais da área de saúde. Fortaleza: Expressão gráfica e Editora; 2013.
- Swift S, Woodman P, O'boyle A, Kahn M, Valley M, Bland D, et al. Pelvic Organ Support Study (POSST): the distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(3):795-806.
- Cândido EB, Giarolla L, Fonseca AM, Monteiro MV, Carvalho TS, Silva AL Filho. Revisão da literatura: conduta nos prolapso genitais. *Femina*. 2012;40(2):97-104.
- Feldner PC Júnior, Bezerra LR, Girão MJ, Castro RA, Sartori MG, Baracat EC, et al. Valor da queixa clínica e exame físico no diagnóstico da incontinência urinária. *RBGO*. 2002;24(2):87-91.
- Tamanini JT, Lebrão ML, Duarte YA, Santos JL, Laurenti R. Analysis of the prevalence of and factors associated with urinary incontinence among elderly people in the Municipality of Sao Paulo, Brazil: SABE Study (Health, Wellbeing and Aging). *Cad Saude Publica*. 2009;25:1756-62.
- Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1996;7(2):81-5.
- Lima MI, Lodi CT, Lucena AA, Guimarães MV, Meira HR, Lima LM, et al. Prolapso genital. *Femina*. 2012;40(2):69-77.
- Barber MD, Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 2013;24(11):1783-90.
- Rodrigues AM, Oliveira LM, Martins KF, Roy CA, Sartori MG, Girão MJ, et al. Fatores de risco para o prolapso genital em uma população brasileira. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009;31(1):17-21.
- Bump RC, Norton PA. Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998;25(4):723-46.
- Barber MD. Clinical updates, pelvic organ prolapse. *BMJ*. 2016;354:i3853.
- Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. *Lancet*. 2007;369(9566):1027-38.
- Maher C, Feiner B, Baessler K, Christmann-Schmid C, Haya N, Brown J. Surgery for women with anterior compartment prolapse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(CD004014):1-153.
- Colombo M, Milani R. Sacrospinous ligament fixation and modified McCall culdoplasty during vaginal hysterectomy for advanced uterovaginal prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(1):13-20.
- Maher CF, Murray CJ, Carey MP, Dwyer PL, Ugoni AM. Iliococcygeus or sacrospinous fixation for vaginal vault prolapse. *Obstet Gynecol*. 2001;98:40-4.
- Seklehner S, Laudano MA, Xie D, Chughtai B, Lee RK. A meta-analysis of the performance of retropubic mid urethral slings versus transobturator mid urethral slings. *J Urol*. 2015;193(3):909-15.
- Kenton K, Stoddard AM, Zyczynski H, Albo M, Rickey L, Nortons P, et al. 5-Year longitudinal followup after retropubic and transobturator mid urethral slings. *J Urol*. 2015;193(1):203-10.
- Adelowo A, Dessie S, Rosenblatt PL. The role of preoperative urodynamics in urogynecologic procedures. *J Minim Invasive*

Gynecol. 2014;21(2):217-22.

19. Brubaker L, Maher C, Jacquetin B, Rajamaheswari N, von Theobald P, Norton P. Surgery for pelvic organ prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2010;16(1):9-19.

20. Richter HE, Albo ME, Zyczynski HM, Kenton K, Norton PA, Sirls LT, et al. Retropubic versus transobturator midurethral slings for

stress incontinence. *N Engl J Med.* 2010;362(22):2066-76.

21. Coelho SM, Perez ET, Lins CD, Gomes MT, Bella ZI, Andres MP, et al. Perfil epidemiológico e complicações pós-operatórias das mulheres submetidas à cirurgia ginecológica em centro de referência do extremo setentrional da amazônia legal brasileira. *Rev Col Bras Cir.* 2015;42(6):372-6.

**Como citar:**

Muniz AL, Bilhar AP, Bezerra LR, Ribeiro AC, Oliveira SC. Perfil epidemiológico e complicações cirúrgicas de mulheres submetidas a cirurgias para disfunção do assoalho pélvico em centro de referência do estado do Ceará, no período de 2014 a 2016. *Rev Med UFC.* 2019 out-dez;59(4):27-33.

# A implementação da Terapia Comunitária Integrativa em uma unidade de saúde e seu auxílio no cuidado integral: um relato exitoso

## The implementation of Integrative Community Therapy in a health unit and its assistance in integral care: a successful report

Morgana Pordeus do Nascimento Forte<sup>1</sup>. Andréa de Souza Gonçalves Pereira<sup>2</sup>.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Secretária Municipal de Saúde de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivos:** Descrever a implementação da Terapia Comunitária Integrativa (TCI) na Unidade Atenção Primária à Saúde (UAPS) Edmar Fujita do município de Fortaleza - Ceará. **Métodos:** Análise descritiva da TCI como prática de promoção e atenção à saúde mental e integral na Atenção Primária (AP) e revisão da literatura sobre o tema. **Resultados:** A TCI vem sendo realizada em um turno semanal, cujas facilitadoras foram capacitadas pelo Projeto Quatro Varas. É praticada em ambiente dentro da comunidade e é aberto ao público. Observa-se aumento do vínculo com a equipe promotora, bem como uma facilitação na coordenação do cuidado de maneira integral. É evidente a maior demanda de atendimentos médicos voltados aos participantes, os quais não necessariamente são da área de abrangência da UAPS. **Conclusões:** A TCI objetiva a promoção e criação de redes de apoio para lidar com demandas psicossociais. É um instrumento pouco oneroso que promove melhorias quanto à coordenação do cuidado, principalmente daqueles pertencentes à área adscrita da UAPS, aumentando assim o poder de resolução da AP. Foi possível observar maior demanda de atendimentos em saúde mental, o que reforça a necessidade da implantação de práticas integrativas como a TCI como ferramenta para um plano terapêutico individual e comunitário.

**Palavras-chave:** Saúde mental. Sistema Único de Saúde. Terapias complementares. Atenção primária à saúde.

### ABSTRACT

**Objectives:** To describe the implementation of Integrative Community Therapy (ICT) in the Primary Health Care Unit (PHCU) Edmar Fujita of the city of Fortaleza - Ceará. **Methods:** Descriptive analysis of the ICT as a practice of promotion and attention to mental and integral health in Primary Care (PC) and review of the literature on the subject. **Results:** The ICT has been carried out in a weekly shift, whose facilitators were trained by the Quatro Varas Project. It is practiced in an environment within the community and is open to the public. It is observed an increase in the bond with the promoter team, as well as a facilitation in the coordination of the care of integral way. The demand for medical care for the participants is clearly higher, which is not necessarily within the scope of the UAPS. **Conclusions:** ICT aims to promote and create support networks to deal with psychosocial demands. It is an inexpensive instrument that promotes improvements in the coordination of care, especially those belonging to the area assigned to the PHCU, thus increasing the power of resolution of the PC. It was possible to observe a greater demand for mental health care, which reinforces the need to implement integrative practices such as ICT as a tool for an individual and community therapeutic plan.

**Keywords:** Mental health. Unified Health System. Complementary therapies. Primary health care.

**Autor correspondente:** Morgana Pordeus do Nascimento Forte, Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-372. Telefone: +55 85 98866-9959. E-mail: morganapordeus@gmail.com

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

Recebido em: 16 Set 2018; Revisado em: 22 Nov 2018; Aceito em: 09 Jan 2019.

## INTRODUÇÃO

No Brasil, pela Constituição Federal de 1988, reconheceu-se a saúde como um direito fundamental e um dever do Estado, a qual, conceitua-se de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), como o estado do mais completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de enfermidade.<sup>1,2</sup>

Com intuito de garantir a saúde no País, foi criado o Sistema Único de Saúde (SUS), o qual tem como alguns de seus princípios a universalidade, a integralidade, a equidade, a descentralização e a participação da comunidade. Além de estar organizado em três níveis de atenção, sendo a Atenção Primária um deles, voltada para práticas de promoção, prevenção, manutenção e reabilitação de saúde.<sup>3,4</sup>

A localização estratégica da Atenção Primária, permite que o processo saúde-doença seja abordado em diversas instâncias, a partir da criação de vínculos de responsabilidade entre os sujeitos comunitários, do diálogo, da espiritualidade, da ressalva da posição familiar e de considerar o contexto social como norteador para ações de saúde, substituindo o modelo tradicional e levando a saúde para mais perto da família.<sup>5,6,7</sup>

A OMS e a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) consideram a saúde mental como uma prioridade dos governos latino-americanos, já que o modo de vida das pessoas vem mudando significativamente com a modernização e é evidente o aumento da desigualdade e exclusão em sociedades capitalistas, sendo estas contribuintes para o processo de adoecimento mental, o qual, muitas vezes, só é percebido após desencadear sintomas físicos e levar as pessoas à procura por serviços de saúde na busca por medicação que aliviem o sofrimento.<sup>7,8</sup>

Nesse contexto, as Práticas Integrativas e Complementares (PIC's) podem ser inseridas, pois envolvem abordagens que visam estimular os mecanismos naturais de prevenção de agravos e recuperação da saúde por meio de tecnologias eficazes e seguras, com ênfase na escuta acolhedora, no desenvolvimento do vínculo terapêutico e na integração do ser humano com o meio ambiente e a sociedade.<sup>8,9</sup>

No Brasil, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) foi iniciada em 2003 no SUS, e aprovada em fevereiro de 2006 pela OMS, objetivando desenvolver uma sistemática de Atenção Básica, que auxilia de forma complementar os tratamentos médicos, proporcionando ao paciente uma nova forma terapêutica, menos invasiva a partir de estímulos e desenvolvimentos de promoção, prevenção e recuperação da saúde, utilizando-se métodos naturais como recurso, embasados no acolhimento e na criação de vínculos entre usuário, família e profissional de saúde.<sup>9,10,11</sup>

Considerando que a OMS preconiza o reconhecimento e incorporação das Medicinas Tradicionais e Complementares, também conhecidas como PIC's, nos sistemas nacionais de saúde, a Terapia Comunitária Integrativa (TCI) se enquadra

como recurso para lidar com demandas psicossociais e promover redes de apoio social, ampliando a resolutividade da Atenção Primária.

A TCI foi criada pelo Professor Doutor Adalberto de Paula Barreto, antropólogo e médico psiquiatra, a partir de um projeto de pesquisa e extensão na área da saúde comunitária, vinculada à Universidade Federal do Ceará, representando um espaço de escuta e acolhimento comunitário, por meio de troca de experiências.<sup>12</sup>

A TCI é um instrumento pertencente às PIC's que desponta como uma tecnologia de cuidado que tem dado respostas satisfatórias aos que dela se beneficiam, sendo mais um instrumento de trabalho, que pode ser utilizado pelos profissionais de saúde, áreas afins e pela própria comunidade. Está implantada em vários estados brasileiros, a partir das experiências e dos cursos para formação de terapeutas comunitários, e presente em dezenove países, dentre os quais é citado Suíça, Itália e França. Quando inserida na Atenção Primária, favorece a ampliação do vínculo entre profissional e comunidade.<sup>3,13</sup>

O presente artigo visa descrever como relato de experiência, a implementação da TCI na UAPS Edmar Fujita do município de Fortaleza - Ceará, bem como avaliar as consequências quanto a coordenação do cuidado após implantação.

## MÉTODOS

O estudo foi realizado na UAPS Edmar Fujita, localizada no bairro da Boa Vista, no município de Fortaleza, local cuja autora principal atuou como residente em Medicina de Família e Comunidade (MFC) pela UFC no período de abril de 2016 a março de 2018.

Para produção do artigo, além da análise qualitativa da implementação da TCI em uma unidade de saúde, buscou-se referências relevantes de idioma português para corroborar com a análise descritiva em bases de dados como LILACS, PubMed e Scielo, no período de outubro de 2017 a janeiro de 2018, utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Terapia Comunitária; Atenção Primária à Saúde; Práticas Integrativas e Complementares.

A implementação da TCI foi realizada após capacitação de duas profissionais do serviço, pelo Movimento Integrado de Saúde Mental Comunitária (MISMEC – CE), sendo uma médica pertencente a uma equipe da UAPS e uma educadora em saúde vinculada à Secretária Municipal de Saúde de Fortaleza. A partir daí, foi escolhido e fixado um turno por semana para a atividade aberta ao público, já que a proposta da TCI é de que se ocorra com tal frequência, assim como é realizada na própria instituição de origem, o projeto Quatro Varas. Cada encontro dura cerca de duas horas e se desenvolve a partir das seguintes fases: acolhimento, escolha do tema, contextualização, problematização e encerramento, conforme orientado durante capacitação das terapeutas. O processo de

capacitação das terapeutas se deu em oito módulos do curso de TCI, no período de agosto a dezembro de 2016, realizado pela MISMEC – CE, popularmente conhecido como Projeto Quatro Varas. Durante a capacitação, houve vinte encontros, sendo doze blocos teórico-práticos e oito estágios supervisionados. No período, já havia mobilização da UAPS Edmar Fujita para a implantação, por meio de reuniões com os profissionais de saúde para mostrar a importância de tal prática na comunidade. A partir de novembro, foi selecionado o turno da manhã de todas as quartas-feiras para iniciar as sessões de TCI.

## RESULTADOS

O local escolhido para a prática da TCI foi a casa de um dos líderes comunitários, morador da comunidade há mais de 50 anos, sendo conhecido pela maioria da população da área. Foram realizados painéis informativos afixados na UAPS, palestras oportunas durante salas de espera para consultas agendadas ou demandas espontâneas, pelo menos uma vez na semana, realizadas por alunos de graduação da Universidade de Fortaleza (UNIFOR), pela própria residente em MFC, bem como pelas terapeutas capacitadas. Além disso, folhetos propagando a TCI foram impressos e disponibilizados nas salas da UAPS para melhor divulgação entre os próprios funcionários, bem como para que fossem distribuídos durante consultas eletivas individuais, nas quais eram feitos convites para participar da terapia, comunicando ser uma atividade gratuita, aberta ao público, sem faixa etária específica, na qual toda a família e/ou vínculos sociais poderiam participar.

Cada encontro da TCI se desenvolve em cinco etapas conforme descrito anteriormente: a primeira, o acolhimento, tem intuito de os participantes se conhecerem e estreitarem os laços, por meio de músicas, textos e atividades recreativas curtas trazidas pelos próprios participantes ou pelas terapeutas. Em seguida, ocorre a escolha do tema: abre-se espaço para quem deseja falar brevemente sobre aquilo que está lhe inquietando. Em ocorrendo mais de um tema, é eleito por votação apenas um, deixando claro que os temas não selecionados não são menos importantes. Após, ocorre a contextualização, em que o participante cujo tema foi escolhido descreve com mais detalhes a sua inquietação. Em seguida, com a problematização, questiona-se se alguém presente tem uma experiência semelhante e como foi capaz de lidar com tal adversidade. Por fim, o encerramento é o momento em que os próprios participantes revelam em que o encontro da TCI lhe foi útil.

Inicialmente, os participantes eram aqueles que possuíam mais vínculos com as terapeutas, porém ao longo das sessões a comunidade foi reconhecendo o espaço como mais uma oportunidade para articular redes de apoio, tecendo laços e propagando a TCI para além da localização da comunidade.

Observavam-se que o número de frequentadores variava, já que era uma atividade aberta ao público, chegando no máximo a 20 participantes, predominantemente mulheres, além de usuários vindos de outros bairros, trazendo demandas que não foram assistidas em alguns serviços de saúde.

Por uma das terapeutas ser médica, aqueles participantes que apresentavam sinais ou sintomas de transtornos mentais moderados a graves eram convocados para atendimento individual, principalmente quando não recebiam assistência até aquele momento. Na ocasião, costumava-se fazer uma escuta ativa inicial, manejar o transtorno mental e realizar o encaminhamento para a UAPS de abrangência. Em não sendo possível, o tratamento se mantinha na UAPS na qual a TCI estava sendo promovida.

Apesar de um dos objetivos da implementação da TCI ser o cuidado com usuários portadores de sofrimento mental, notou-se que ao longo das sessões, alguns usuários com outras comorbidades, como hipertensão, diabetes, osteoartrite, também utilizavam daquele espaço para partilhar experiências de suas condições clínicas e, ao final, tirar dúvidas referentes aos seus tratamentos com os profissionais participantes, principalmente a médica.

É possível compreender a TCI como uma prática complementar e que dá autonomia à comunidade para se reconhecer responsável pelo próprio cuidado, mas em alguns momentos tal prática servia como acolhimento e encaminhamento para os serviços de saúde, enfatizando a importância de a mesma ser conduzida e/ou frequentada por profissionais da Atenção Primária, já que a prática se torna também uma porta de entrada para o SUS.

É evidente que a TCI é capaz de facilitar o acesso e o vínculo com a equipe promotora, e se torna um auxílio para os profissionais de saúde no manejo de transtornos mentais ou clínicos, e corrobora para o plano terapêutico individual e coletivo.

Ao longo das percepções que as sessões de TCI trouxe, questionou-se o acolhimento em outros serviços de atenção primária à saúde, tamanha demanda de usuários de outras comunidades, principalmente no que se refere à saúde mental.

A possibilidade de tal prática ser obrigatória em outras UAPS do município deve ser considerada, pois pode ser realizada por qualquer profissional desde que seja capacitado, além de ser uma ferramenta de baixo custo que melhora a capacidade de resposta da Atenção Primária.

## DISCUSSÃO

No Brasil, o SUS proporcionou avanços no campo das políticas públicas, desenvolvendo práticas diferentes do modelo tradicional de saúde. A integralidade, um de seus princípios, tem como perspectiva a não restrição das pessoas somente a condições que provocam sofrimento, mas reconhecimento e articulação de ações preventivas e assistenciais sobre a condição, principalmente através de diálogo. Nesse aspecto, a implementação da TCI contemplou uma forma de articular redes de apoio através de acolhimento e escuta ativa de demandas psicossociais, constituindo uma excelente forma de abordagem integral.<sup>14,15</sup>

O cotidiano dos brasileiros é marcado por problemas e sofrimentos que acarretam danos à sua saúde de um modo geral. É então nas UAPS's que o cuidado à saúde integral dos brasileiros transita entre modelos de enfoque individual e coletivo em busca de desenvolver ações de prevenção à doença mental e ao sofrimento psíquico. Para isso, os profissionais que atuam nessas equipes de saúde, devem estar capacitados em Saúde Mental, logo a TCI pode ser uma das formas de abordar um público cuja demanda psíquica é evidente. Com a implementação, observamos que os principais problemas trazidos eram tristeza, depressão, choro fácil, ansiedade, transtorno do sono, angústia, problemas familiares que acarretam dores físicas, etc., sendo, portanto, mais um instrumento de prevenção e promoção de cuidados em Saúde Mental.<sup>3,5,16</sup>

Os profissionais atuantes nas UAPS's devem estar capacitados para atender a diversos tipos de sofrimento. É descrito inclusive que as ações em saúde devem organizar-se dentro da lógica extramural e da lógica da reconstrução da cidadania plena, logo promover um espaço comunitário e acolhedor por meio da TCI na UAPS referida no artigo fez com que os profissionais terapeutas atuantes fossem capazes de compreender ainda mais o contexto individual e coletivo, preparando um plano terapêutico mais eficaz não somente no que se refere ao adoecimento mental, mas ao cuidado integral do participante.<sup>5</sup>

Alguns estudos<sup>17,18</sup> descrevem ainda que as práticas das equipes da UAPS são focadas na doença e que a educação em saúde como um instrumento de promoção de saúde, é realizada com abordagens nas quais a cultura não é tomada como referência, concluindo que o diálogo e o respeito cultural devem fazer parte da prática da Atenção Primária. Consideram ainda que a não vinculação às UAPS's dificulta o reconhecimento dos fatores de riscos, o seguimento da população e uma prática de cuidado ampliado. Por suposto, como já descrito, a interação das UAPS's com a população por intermédio do diálogo se faz exitoso e a TCI tem como alguns de seus grandes eixos a comunicação e a antropologia cultural, em que se é levado em consideração o indivíduo em toda sua essência. Com a implementação na UAPS Edmar Fujita, o acesso aos profissionais da unidade se tornou maior, bem como a demanda para consultas individuais pela médica terapeuta e pela residente em MFC.

Entende-se a TCI como um momento de troca de experiências e aprendizado ímpar, sendo capaz de abordar o ser humano do ponto de vista "biopsicossocioespiritual", já que os participantes dividem sofrimentos e angústias e falam como foram capazes de seguir diante do problema, em seu âmbito econômico, religioso, social e psicológico, o que aborda de maneira holística o sofrimento descrito ao longo de cada sessão. A forma como cada problema é trazido ajuda a tecer redes de apoio com a comunidade e a UAPS em uma perspectiva sem preconceitos. De fato, com a implementação, alguns usuários da unidade que participaram estavam mais abertos para contar seu contexto pessoal e familiar, corroborando para uma melhor percepção daquele indivíduo pelas profissionais de saúde. Assim, numa possível abordagem individual no consultório a construção de um melhor plano terapêutico era facilitada.<sup>19</sup>

Considera-se a pesquisa sobre TCI relativamente nova no Brasil e a maioria de seus trabalhos publicados tem uma abordagem qualitativa. Os estudos concluem que tal prática reforça as redes de apoio existentes, cria espaços de inclusão e valoriza a diversidade, resgatando a herança cultural e a história pessoal do sujeito. Também vem sendo mencionada como uma nova tecnologia de cuidado em saúde mental, sendo instrumento de intervenção psicossocial. Tais análises corroboram com o que se tem observado após implementação da TCI na UAPS Edmar Fujita. O fato de as pesquisas serem majoritariamente qualitativas pode acontecer porque ao longo das sessões o caráter subjetivo se torna mais evidente, o número de participantes é variável, o que dificulta a coleta de dados quantitativos. Porém, deve-se deixar claro que, mesmo em sessões com poucos participantes, a contribuição no cuidado à saúde do participante se faz presente.<sup>14,20</sup>

De acordo com algumas publicações, a TCI também vem contribuindo para reverter o quadro de adoecimento provocado pela síndrome da miséria psíquica (situações de estresse contínuo, desesperança, abandono e insegurança), pois há uma ampliação de ações preventivas e promocionais.<sup>3,14,16,20</sup> Como já descrito no presente artigo, observou-se aumento do vínculo com a equipe promotora, bem como facilitação na coordenação do cuidado à saúde, o que potencializa a prevenção e promoção de saúde no local em que a TCI é implantada.

Ao longo das sessões realizadas pela UAPS descrita, considera-se que os objetivos da TCI propostos por seu fundador<sup>12</sup> vêm sendo alcançados continuamente, porém é provável que pelo fato de uma das terapeutas ser médica, alguns participantes, moradores ou não da comunidade, não comparecem às sessões pelo que a TCI propõe, mas para criar vínculo com a profissional individualmente, o que não pode deixar de ser valorizado, afinal a relação com a médica se torna mais estreitada e o acesso à UAPS é ampliado.

Acerca dos questionamentos levantados durante a implementação da TCI, estudos já descrevem como necessário adquirir competências de cuidado em saúde mental na prática diária dos profissionais, principalmente da Atenção Primária, os quais devem considerar a subjetividade, a singularidade e a visão de mundo do usuário no processo de cuidado integral à saúde, além de possuir o domicílio como espaço terapêutico e a comunidade como ambiente para promoção à saúde. Nessa instância, já se recomenda a TCI como tecnologia de cuidado na Atenção Primária.<sup>3,5,7</sup>

Tendo em vista a implementação da TCI como instrumento promissor para as UAPS, com a qual o participante é estimulado a se reconhecer como responsável por sua própria saúde e pela saúde da comunidade, foram observadas melhorias do vínculo com o serviço da UAPS Edmar Fujita, facilitando o trabalho da equipe promotora, bem como contribuindo para a satisfação do participante frente ao serviço de saúde. Diante disso, recomenda-se tal prática como uma ferramenta de cuidados nos programas de apoio à saúde mental e integral, sendo uma tecnologia de baixo custo que aumenta o poder de resolutividade da Atenção Primária.

## REFERÊNCIAS

1. Campos MO, Rodrigues JF Neto. Qualidade de vida: um instrumento para promoção de saúde. *Revista Baiana Saúde Pública*. 2008;32(2):232-40.
2. Vieira FS, Benevides RP. O Direito à saúde no Brasil em tempos de crise econômica, ajuste fiscal e reforma implícita do estado. *Revista de Estudos e Pesquisas sobre as Américas*. 2016;10(3):1-28.
3. Jatai JM, Silva LM. Enfermagem e a implantação da terapia comunitária integrativa na estratégia saúde da família: relato de experiência. *Rev Bras Enferm*. 2012;65(4):691-5.
4. Carvalho MN, Gil CR, Costa EM, Sakai MH, Leite SN. Necessidade e dinâmica da força de trabalho na atenção básica de saúde no Brasil. *Cien Saude Colet*. 2018;23(1):295-302.
5. Souza AJ, Matias GN, Gomes KF, Parente AC. A saúde mental no Programa de Saúde da Família. *Rev Bras Enferm*. 2007;60(4):391-5.
6. Rocha IA, Sá AN, Braga LA, Ferreira MO Filha, Dias MD. Terapia comunitária integrativa: situações de sofrimento emocional e estratégias de enfrentamento apresentadas por usuários. *Rev Gaucha Enferm*. 2013;34(3):155-62.
7. Moura SG, Ferreira MO Filha, Moreira MA, Simpson CA, Tura LF, Silva AO. Representações sociais sobre terapia comunitária integrativa construídas por idosos. *Rev Gaúcha Enferm*. 2017;38(2):e55067.
8. Tófoli LF, Fortes S. Apoio matricial de saúde mental na atenção primária no município de Sobral, Ce: o relato de uma experiência. *Sanare*. 2005;6(2):34-42.
9. Barros NF. Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS: uma ação de inclusão. *Cienc Saúde Coletiva*. 2006;11(3):850.
10. Padilha CS, Oliveira WF. Terapia comunitária: prática relatada pelos profissionais da rede SUS de Santa Catarina, Brasil. *Interface*. 2012;16(43):1069-84.
11. Fischborn AF, Machado J, Fagundes NC, Pereira NM. A Política das práticas integrativas e complementares do SUS: o relato de experiência sobre a implementação em uma unidade de ensino e serviço de saúde. *Cinergis*. 2016;17(4 Supl 1):358-63.
12. Barreto AP. *Terapia comunitária passo a passo*. Fortaleza: Gráfica LCR; 2005.
13. Andrade FB. A terapia comunitária como instrumento de inclusão da saúde mental na atenção básica: avaliação da satisfação dos usuários [Dissertação]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2009 [Acesso em: 03 jan 2018]. 141p. Disponível em: <http://www.ccs.ufpb.br/ppgeold/dissertacoes2009/fabiabarbosa.pdf>
14. Rangel CT, Miranda FA, Oliveira KK. A terapia comunitária integrativa e a enfermagem: o fenômeno e seus contextos [Internet]. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental*. 2016 [acesso em: 10 dez 2017];8(1):3770-9. Disponível em: <http://seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/3997>
15. Melo SP, Ribeiro RL, Costa AL, Urel DR. Repercussões da terapia comunitária integrativa nas pessoas doentes renais durante sessão de hemodiálise [Internet]. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental*. 2015 [acesso em: 10 dez 2017];7(2):2200. Disponível em: <http://seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/2841>
16. Guimarães FJ, Ferreira MO Filha. Repercussões da terapia comunitária no cotidiano de seus participantes [Internet]. *Revista Eletrônica de Enfermagem*. 2006 [acesso em: 11 dez 2017];8(3):404-14. Disponível em: [http://www.fen.ufg.br/revista/revista8\\_3/v8n3a11.htm](http://www.fen.ufg.br/revista/revista8_3/v8n3a11.htm)
17. Teixeira C, Silva CC, Bernardes GC, Sá NP, Prado RS. O vínculo entre usuários e equipes em duas unidades de saúde da família em um município do estado do Rio de Janeiro. *Rev APS*. 2013;16(4):444-54.
18. Silocchi C, Junges JR. Equipes de atenção primária: dificuldades no cuidado de pessoas com doenças crônicas não transmissíveis. *Trab Educ Saúde*. 2017;15(2):599-615.
19. Barreto AP. Quando a boca cala, os órgãos falam: desvendando as mensagens dos sintomas. Fortaleza: LCR; 2014.
20. Ferreira MO, Lazarte R, Barreto AP. Impacto e tendências do uso da terapia comunitária integrativa na produção de cuidados em saúde mental [Internet]. *Revista Eletrônica de Enfermagem*. 2015 [acesso em 11 dez 2017];17(2):172-3. Disponível em: <http://revistas.ufg.br/index.php/fen/article/view/37270>

### Como citar:

Forte MP, Pereira AS. A implementação da Terapia Comunitária Integrativa em uma unidade de saúde e seu auxílio no cuidado integral: um relato exitoso. *Rev Med UFC*. 2019 out-dez;59(4):34-38.

# Análise epidemiológica e da sobrevida de pacientes com câncer de hipofaringe

## Epidemiological and survival analysis of patients with hypopharyngeal cancer

Thiago Demétrio Nogueira Costa e Silva<sup>1</sup>. Emidiana Raquel Rodrigues de Souza Oliveira<sup>2</sup>. Sheila Maria da Conceição Costa<sup>2</sup>. Cláudia Isabel Silva Carlos<sup>2</sup>.

1 Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil. 2 Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN), Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** o câncer de hipofaringe possui um dos piores prognósticos dos tumores de cabeça e pescoço. Apesar dos avanços na Oncologia, a sobrevida livre de doença ainda é baixa. **Objetivo:** traçar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com carcinoma epidermoide de hipofaringe e analisar a sobrevida. **Método:** foi realizado estudo retrospectivo por meio dos prontuários de pacientes com a doença atendidos em um centro de oncologia no período de 2006 a 2013. Os dados foram analisados por estatística descritiva exploratória. A sobrevida foi descrita pelo método de Kaplan-Meier. **Resultados:** houve predomínio de homens (86,4%), com idade média de 57,5 anos, pardos (52,6%), agricultores (38,1%), tabagistas (93,7%) e sem histórico familiar de câncer (62,5%). A queixa inicial mais relatada foi a odinofagia (45,5%). Na maioria dos casos, o tumor encontrava-se no recesso piriforme (50,0%), em estágio avançado (95,2%), sendo tratado predominantemente com radioterapia associada à quimioterapia (59,1%). A sobrevida média dos pacientes foi de 204,5 dias, enquanto que a taxa de mortalidade foi de 72,7%. **Conclusão:** o padrão encontrado é semelhante ao de outros estudos. A alta taxa de pacientes em estágio avançado e o alto índice de mortalidade indica diagnóstico tardio, o que reflete a necessidade de ações preventivas.

**Palavras-chave:** Neoplasias faríngeas. Carcinoma de células escamosas. Perfil epidemiológico. Análise de sobrevida.

### ABSTRACT

**Introduction:** Hypopharyngeal cancer has one of the worst prognosis of head and neck tumors. Despite advances in Oncology, disease-free survival is still low. **Objective:** To determine the clinical and epidemiological profiles of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx, and to evaluate survival rate. **Method:** A retrospective study was realized by analyzing the charts of patients with the disease attended at an oncology center from 2006 to 2013. Data were analyzed by exploratory descriptive statistics. Survival was described by the Kaplan-Meier method. **Results:** There was a predominance of men (86.4%), mean age of 57.5 years, pardos (52.6%), farmers (38.1%), smokers (93.7%) and no history of Cancer in the family (62.5%). The most frequent initial complaint was odynophagia (45.5%). In the majority of cases, the tumor was found in the pyriform recess (50.0%), at advanced stage (95.2%), and was predominantly treated with radiotherapy associated with chemotherapy (59.1%). The mean survival of the patients was 204.5 days, while the mortality rate was 72.7%. **Conclusion:** The observed pattern is similar to that found in other studies. The high rates of advanced stage patients and mortality indicate a late diagnosis, which reflects the need for preventive actions.

**Keywords:** Pharyngeal neoplasms. Squamous cell carcinoma. Epidemiological profile. Survival analysis.

**Autor correspondente:** Thiago Demétrio Nogueira Costa e Silva, Rua Alaide Escossia, 20, Nova Betânea, Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil. CEP: 59607-060. Telefone: +55 84 99411-3296. E-mail: dr.tdemetrio@yahoo.com

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

Recebido em: 13 Set 2018; Revisado em: 04 Jan 2019; Aceito em: 22 Feb 2019.

## INTRODUÇÃO

O câncer de hipofaringe corresponde a 4% das neoplasias malignas que atingem a região de cabeça e pescoço, segundo o National Cancer Data Base e 30% das malignidades da faringe, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA).<sup>1,2</sup> No Brasil, observa-se aumento na incidência desse tipo de câncer, cujo tipo histológico mais prevalente, presente em mais de 90% dos casos, é o carcinoma epidermoide.<sup>2,3,4</sup>

Como na maioria das doenças malignas que atingem trato aéreo-digestivo superior, os fatores de risco predominantes são o tabagismo e o etilismo.<sup>3,5,6</sup> Esses fatores separadamente já possuem efeitos significativos e quando concomitantes apresentam efeito sinérgico. O HPV, especialmente o HPV-16, também é citado em alguns trabalhos, não só como fator de risco, mas também relacionado a um aumento da sobrevida global dos acometidos, de modo que pacientes HPV positivos apresentam evolução clínica melhor que pacientes HPV negativos.<sup>7,8</sup> Podem ser citados também fatores genéticos, alimentares e ocupacionais, como a exposição ao asbesto.<sup>9,10</sup> A predominância costuma se dar entre pessoas do sexo masculino, de idade avançada e de baixo nível socioeconômico.<sup>5,9</sup>

O tratamento recomendado é a cirurgia ou radioterapia para os casos iniciais (I e II) e cirurgia associada ou não à radioterapia pós-operatória ou radioterapia concomitante à quimioterapia, para os casos avançados (III e IV). Deve-se levar em consideração a preservação da voz, da deglutição sem aspiração e a qualidade de vida do paciente. Ainda assim, há uma dificuldade de selecionar a melhor terapêutica para cada caso, devido ao estágio avançado em que esses pacientes são diagnosticados.<sup>11,12,13</sup>

Além de relativamente raro, o carcinoma epidermoide de hipofaringe possui um dos piores prognósticos dos tumores de cabeça e pescoço. É comum o aparecimento de casos avançados já na apresentação clínica inicial com metástases a distância e, principalmente, metástases regionais.<sup>10,14,15</sup> E mesmo com todos os avanços diagnóstico e terapêutico na área oncológica, a sobrevida livre de doença dos pacientes com câncer de hipofaringe ainda é baixa.<sup>7,11,16</sup>

Desse modo, o objetivo do estudo foi traçar o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com carcinoma epidermoide de hipofaringe e analisar a sobrevida desses mesmos pacientes.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo no qual foram avaliados pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermoide de hipofaringe atendidos no Centro de Oncologia e Hematologia de Mossoró (COHM) no período de 8 anos (2006 a 2013) por meio da análise de prontuários médicos.

Foram incluídos na pesquisa todos os pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermoide de hipofaringe confirmados por exame anatomopatológico no período abrangido pelo estudo. Foram excluídos da casuística os pacientes com tumores de laringe com extensão para hipofaringe, portadores de tumores sincrônicos e os que perderam seguimento médico.

As variáveis analisadas incluíram sexo, idade, cor da pele, ocupação, hábitos de risco (tabagismo e etilismo), histórico familiar de câncer, sintoma inicial, localização primária do tumor, tamanho do tumor, presença de metástases (regional ou a distância) estadiamento clínico e primeiro tratamento realizado.

O estadiamento do tumor (TNM) foi definido de acordo com as normas estabelecidas pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) e Union for International Cancer Control (UICC) para classificação de tumores malignos. De modo que, o tamanho do tumor (T) foi considerado da seguinte forma: T1, tumor limitado a uma sub-localização anatômica da hipofaringe e  $\leq 2$  cm em sua maior dimensão; T2, tumor que invade mais de uma sub-localização da hipofaringe ou localização subjacente ou  $> 2$  cm; T3, tumor  $> 4$  cm ou com fixação na hemilaringe; T4a, tumor que invade cartilagem tireoide/cricóide, osso hioide, glândula tireoide, esôfago, ou compartimento central de partes moles; T4b, tumor que invade a fáscia pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou estruturas mediastinais. Quanto aos linfonodos acometidos (N): N0, ausência de metástase em linfonodos regionais; N1, metástase em um único linfonodo homolateral  $\leq 3$  cm em sua maior dimensão; N2a, metástase em um único linfonodo homolateral  $> 3$  cm; N2b, metástase em linfonodos homolaterais múltiplos; N2c, metástases em linfonodos bilaterais ou contralaterais; N3, metástase em linfonodo  $> 6$  cm. Quanto à presença de metástase a distância: M0, ausência de metástase a distância; M1, metástase a distância. Agrupando em estádios, o estadiamento pode ser representado da seguinte forma: I (T1 + N0 + M0), II (T2 + N0 + M0), III (T1 ou T2 + N1 + M0 ou T3 + N0 ou N1 + M0), IVA (T1 ou T2 ou T3 + N2 + M0 ou T4a + N0 ou N1 ou N2 + M0), IVB (T4b + qualquer N + M0 ou qualquer T + N3 + M0), IVC (qualquer T + qualquer N + M1).<sup>17</sup>

Os dados foram coletados em uma ficha padrão elaborada exclusivamente para o estudo, e, posteriormente, compilados em um banco de dados e analisados por estatística descritiva exploratória utilizando-se o programa Microsoft Excel versão 2010 e SPSS versão 20.0. Foi realizada uma análise bivariada (teste qui-quadrado), para determinar associação entre cada uma das variáveis. Para a sobrevida, definida como o tempo (em dias) entre o diagnóstico da doença e o óbito, foi realizada uma análise pelo método de Kaplan-Meier. Para todos os procedimentos estatísticos foi adotado nível de significância de 5%.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte sob o parecer 1.306.117.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Perfil epidemiológico

Foram analisados 22 prontuários de pacientes com carcinoma epidermoide de hipofaringe atendidos entre 2006 e 2013 no COHM. Na Tabela 1 está exposto o perfil epidemiológico dos pacientes.

**Tabela 1.** Perfil geral dos pacientes.

	Características	Frequência	%
<b>Sexo</b>	Masculino	19	86,4
	Feminino	3	13,6
<b>Faixa etária</b>	40-49	5	22,7
	50-59	8	36,4
	60-69	5	22,7
	70-79	4	18,2
<b>Raça/cor<sup>a</sup></b>	Parda	10	52,6
	Branca	8	42,1
	Negra	1	5,3
<b>Ocupação<sup>a</sup></b>	Agricultor	8	38,1
	Aposentado	3	14,3
	ASG	1	4,8
	Auxiliar mecânico	1	4,8
	Carpinteiro	1	4,8
	Comerciante	1	4,8
	Desempregado	1	4,8
	Do lar	1	4,8
	Eletricista	1	4,8
	Lavadeira	1	4,8
	Pedreiro	1	4,8
	Vigilante	1	4,8
	<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100,00</b>

<sup>a</sup>Dados parcialmente ausentes.

### Sexo

Quanto ao gênero, a maioria dos pacientes eram homens (86,4%). Casati et al (2012) em estudo transversal com dados do DATASUS encontrou uma prevalência de 85,4% de homens com câncer de hipofaringe, semelhante ao encontrado no nosso estudo.<sup>3</sup>

O câncer de hipofaringe costuma predominar no sexo masculino, pois os homens costumam se expor mais aos principais fatores de risco (tabaco e álcool). Nos últimos anos, entretanto, em alguns países, observou-se aumento da incidência entre as mulheres, provavelmente decorrente do aumento do tabagismo nesse grupo.<sup>3</sup>

### Idade

A idade dos pacientes variou de 43 a 78 anos, sendo a idade média 57,5 anos, com desvio padrão de 9,8. Em um estudo realizado num hospital universitário do Egito, Taha et al (2013) encontrou média de 52,6 anos entre seus pacientes pesquisados, enquanto em estudo realizado em um hospital terciário, Amar et al (2013), encontraram média de 57 anos. A faixa etária mais acometida no nosso estudo foi a de 50-59 anos.<sup>10,11</sup>

O câncer de hipofaringe costuma acometer pessoas após a segunda metade da vida, entre 50-79 anos.<sup>9</sup> O processo neoplásico é demorado e requer acúmulo de sucessivas mutações genéticas. Desse modo, a idade elevada dos pacientes está relacionada ao longo histórico de exposição aos principais fatores de risco (tabaco e álcool) necessário para que se estabeleça a neoplasia maligna.

### Ocupação

A agricultura foi a ocupação predominante entre os pacientes (38,1%). O câncer de cabeça e pescoço costuma acometer pessoas com baixo nível socioeconômico e baixa escolaridade, dessa forma as profissões que não exigem grande nível intelectual costumam prevalecer entre os pacientes.<sup>9</sup>

### Fatores de risco

Como na maioria dos tumores malignos de cabeça e pescoço, os fatores de risco para a ocorrência do câncer de hipofaringe são o consumo excessivo de tabaco e/ou álcool associado a fatores genéticos, alimentares e ocupacionais.<sup>9</sup> Na Tabela 2 está demonstrada a ocorrência dos fatores pesquisados.

**Tabela 2.** Fatores de risco.

	Características	Frequência	%
<b>Alcoolismo<sup>a</sup></b>	Não	8	53,3
	Sim	7	46,7
<b>Tabagismo<sup>a</sup></b>	Não	1	6,2
	Sim	15	93,7
<b>Histórico familiar<sup>a</sup></b>	Não	5	62,5
	Sim	3	37,5
	<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100,00</b>

<sup>a</sup>Dados parcialmente ausentes.

Como observado, a maioria dos pacientes apresentaram histórico de tabagismo (93,7%), quase metade (46,7 %) eram etilistas ou ex-etilistas e 40,0% apresentavam os dois hábitos. No estudo de Casati et al (2012), 87,3% dos pacientes eram tabagistas, 75,6% etilistas e 87,6% mantinham os dois hábitos.<sup>3</sup>

O tabaco é um fator de risco bem estabelecido pela literatura. O risco de neoplasia por esse carcinógeno está relacionado ao tipo, forma de consumo, duração e outros fatores predisponentes associados (álcool, asbestos e ocupação). A mortalidade por câncer de hipofaringe também é maior entre os fumantes quando comparada aos não fumantes.<sup>9</sup>

O álcool de forma isolada também constitui um fator de risco. Mutações genéticas na álcool-desidrogenase e aldeído desidrogenase, responsáveis pelo metabolismo do álcool estariam envolvidas.<sup>9</sup> O álcool e o tabaco quando consumidos pelo mesmo paciente atuam de forma sinérgica de modo que um multiplica o caráter cancerígeno do outro.

Além disso, fatores ocupacionais como a exposição ao asbesto, pode estar relacionada ao surgimento da neoplasia maligna.

Contudo esses fatores são difíceis de avaliar, pois normalmente as categorias socioeconômicas (agricultores e industriários) comumente exposta aos agentes ocupacionais também são associadas ao consumo de tabaco e álcool, tornando difícil saber qual agente foi o responsável pela doença.<sup>9</sup>

Fatores genéticos também costumam ser associados ao câncer. Cromer et al (2004) estabeleceram relação entre a presença de diversos genes com o surgimento do câncer de hipofaringe e potencial para metástase, de modo que muitas dessas mutações já podem estar presentes no indivíduo por herança genética. No nosso estudo, 37,5% apresentaram histórico familiar de câncer.<sup>18</sup> Aproximadamente 35% dos pacientes com história familiar de câncer de cabeça e pescoço apresentam câncer no trato aéreo-digestivo. Além disso, o câncer de hipofaringe costuma aparecer de forma mais precoce em pacientes com história familiar de câncer de cabeça e pescoço.<sup>9,19</sup>

### Perfil clínico

A Tabela 3 resume o perfil clínico do paciente com câncer de hipofaringe encontrado.

Tabela 3. Perfil clínico.

	Características	Frequência	%
<b>Sintoma inicial<sup>a</sup></b>	Odinofagia	10	45,4
	Disfonia	6	27,8
	Nódulo cervical	5	22,7
	Disfagia	3	13,6
	Dispneia	1	4,5
	Adenomegalia	1	4,5
<b>Topografia<sup>a</sup></b>	Seio Piriforme	6	50,0
	Lesão Sobreposta	4	33,3
	Pós-Cricóide	2	16,7
<b>Tamanho do tumor (T)<sup>a</sup></b>	T1	0	0,0
	T2	4	19,0
	T3	3	14,3
	T4	14	66,7
<b>Metástase linfonodal (N)<sup>a</sup></b>	N0	2	9,5
	N1	8	38,1
	N2	6	28,6
	N3	5	23,8
<b>Metástase a distância (M)<sup>a</sup></b>	M0	18	85,7
	M1	1	4,8
	MX	2	9,5
<b>Estadiamento</b>	I	0	0,0
	II	1	4,8
	III	2	9,5
	IV	18	85,7
	<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100,00</b>

<sup>a</sup>Dados parcialmente ausentes.

### Sintoma inicial

Quanto às principais queixas dos pacientes no momento da primeira consulta no hospital, o sintoma mais relatado foi a odinofagia (45,4%), seguido de disfonia (27,8%) e presença de nódulo cervical (22,7%). Berto et al (2006) em estudo retrospectivo com pacientes do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço ao Hospital Amaral Carvalho encontraram a odinofagia (68,6%), disfonia (23,9%) e nódulo cervical (7,5%) também como sintomas mais prevalentes.<sup>15</sup>

### Topografia

A hipofaringe pode ser dividida em três áreas: área pós-cricóide, recesso piriforme e parede posterior da faringe. Destas, o sítio de acometimento mais frequente foi o recesso piriforme (50,0%), como costuma acontecer em outros serviços.<sup>11,12</sup>

Na região pós-cricóide, o câncer difere em termos de propagação geográfica, distribuição entre os sexos e fatores de risco.<sup>9</sup> Um aumento da incidência de câncer pós-cricóide foi relatado em mulheres com síndrome de Plummer-Vinson em países anglo-saxões.<sup>9</sup> Em estudo realizado no Egito, Taha et al (2013) encontraram predominância de câncer de hipofaringe na região pós-cricóide e propôs relação a fatores nutricionais, levando em conta que apenas 48,9% dos pacientes eram tabagistas e nenhum era etilista.<sup>10</sup>

### Estadiamento TNM

Tanto o diagnóstico quanto o estadiamento são baseados no exame loco-regional com laringoscopia, biópsia, imagens por tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética associados à classificação TNM.<sup>20</sup>

No nosso estudo, 66,7% dos pacientes apresentaram tumores que invadiam pelo menos uma dessas estruturas: cartilagem tireoide/cricóide, osso hioide, glândula tireoide, esôfago, músculos pré-laríngeos, fáscia pré-vertebral, artéria carótida ou estruturas mediastinais. Do total, 90,5% apresentaram metástase linfonodal e 85,7% não cursaram com metástase a distância em sua apresentação inicial. Quanto ao estágio, 95,2% dos pacientes encontravam-se em estágio avançado (III ou IV) já na primeira consulta. Semelhante ao encontrado em outros estudos.<sup>10,11,12,15,16</sup> Nenhum paciente foi diagnosticado em estágio I.

Devido à sua apresentação tardia, o câncer de hipofaringe normalmente é diagnosticado em estágio avançado. Os casos iniciais costumam ser silenciosos, especialmente quando o tumor se localiza no recesso piriforme, maioria no estudo, onde possuem espaço para crescer sem causar sintomas. Metástases linfonodais precoces também são comuns. Isso está associado aos padrões de disseminação da lesão associados à rica rede linfática.<sup>11</sup>

Relacionando o estadiamento do tumor com as características gerais dos pacientes por meio do teste qui-quadrado ( $X^2$ ) com correção de Yates (Tabela 4), para um nível de significância de 5%, não temos evidências de diferença estatística.

**Tabela 4.** Estadiamento do tumor versus característica do paciente.

Característica do paciente	Estadiamento do tumor		Total	Valor - p
	II e III	IV		
<b>Sexo</b>				
<b>Masculino</b>	16,67% (n=3)	83,33% (n=15)	<b>100,00%</b> <b>(n=18)</b>	<b>1,000<sup>(b)</sup></b>
<b>Feminino</b>	0,00% (n=0)	100,00% (n=3)	<b>100,00%</b> <b>(n=3)</b>	
<b>Faixa etária</b>				
<b>Até 60 anos</b>	7,69% (n=1)	92,31% (n=12)	<b>100,00%</b> <b>(n=13)</b>	<b>0,531<sup>(b)</sup></b>
<b>Acima de 60 anos</b>	25,00% (n=2)	75,00% (n=6)	<b>100,00%</b> <b>(n=8)</b>	
<b>Tabagismo</b>				
<b>Não</b>	0,00% (n=0)	100,00% (n=1)	<b>100,00%</b> <b>(n=1)</b>	<b>1,000<sup>(b)</sup></b>
<b>Sim</b>	14,29% (n=2)	85,71% (n=12)	<b>100,00%</b> <b>(n=14)</b>	
<b>Alcoolismo</b>				
<b>Não</b>	0,00% (n=0)	100,00% (n=8)	<b>100,00%</b> <b>(n=8)</b>	<b>0,429<sup>(b)</sup></b>
<b>Sim</b>	16,67% (n=1)	83,33% (n=5)	<b>100,00%</b> <b>(n=6)</b>	

(b) Correção Yates.

### Tratamento

O câncer de hipofaringe pode levar a deformidades locais e piora da qualidade de vida, tornando a terapêutica dessas neoplasias uma questão de saúde pública muito relevante. O tratamento é complexo e dispendioso, principalmente nas lesões mais avançadas, as mais comuns. As principais modalidades são a cirurgia (associada ou não à radioterapia) e a radioterapia (associada ou não à quimioterapia). A escolha do melhor tratamento vai depender do paciente, do tamanho do tumor, da localização e presença ou não de metástase.<sup>10</sup>

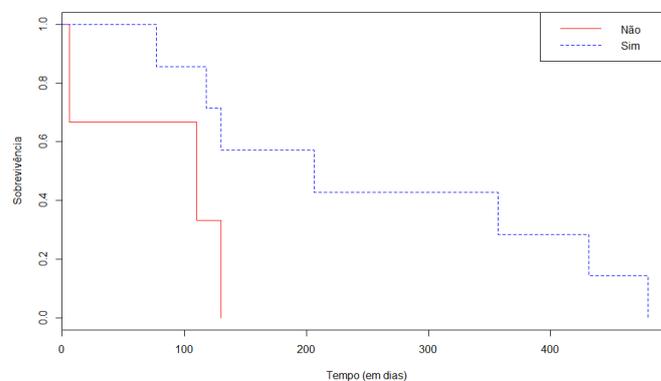
Os tumores iniciais podem ser tratados por faringectomias parciais (abertas ou endoscópicas), sempre associadas a esvaziamento cervical uni ou bilateral dos níveis II, III e IV ou radioterapia exclusiva. Radioterapia adjuvante é indicada em caso de margens comprometidas ou linfonodos comprometidos. Para tumores avançados, indica-se a quimioterapia concomitante à radioterapia ou a ressecção cirúrgica, caso o tumor seja ressecável, juntamente com o esvaziamento cervical e com indicação de preservação para laringe funcional.

Com relação ao tratamento (Tabela 5), no estudo, predominou a radioterapia associada à quimioterapia, indicadas para

59,1% dos pacientes. Na Figura 1, observa-se a curva de sobrevida para os pacientes tratados por radioterapia e quimioterapia, de modo que os pacientes submetidos a essa modalidade terapêutica apresentaram uma sobrevida maior, quando comparado às modalidades isoladas (quimioterapia, radioterapia ou cirurgia). A radioterapia associada à quimioterapia está indicada em tumores avançados com o objetivo de preservar a laringe, desde que o órgão seja funcional e em caso de doença inoperável ou irresssecável. A associação resulta em um aumento da sobrevida dos pacientes quando comparado à radioterapia isolada.<sup>10,21</sup>

**Tabela 5.** Procedimentos terapêuticos.<sup>a</sup>

Resposta	Frequência absoluta	%
Radioterapia/Quimioterapia	13	59,1
Quimioterapia isolada	3	13,6
Radioterapia isolada	3	13,6
Cirurgia isolada	1	4,6
Nenhum procedimento	2	9,1
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100,00</b>

<sup>a</sup>Dados parcialmente ausentes.**Figura 1.** Sobrevida de pacientes tratados por radioterapia associada à quimioterapia.

### Mortalidade e sobrevida

A mortalidade encontrada foi de 72,7%. Desses pacientes, apenas 1 estava com causa de morte não especificada no atestado de óbito. Todos os outros morreram em decorrência do câncer.

Relacionando o óbito com as características gerais dos pacientes por meio do teste qui-quadrado ( $X^2$ ) com correção de Yates (Tabela 6), para um nível de significância de 5%, não temos evidências de diferença estatística do óbito com o perfil geral dos pacientes. A falta de correlação entre as variáveis provavelmente deu-se em decorrência do pequeno número de pacientes da pesquisa.

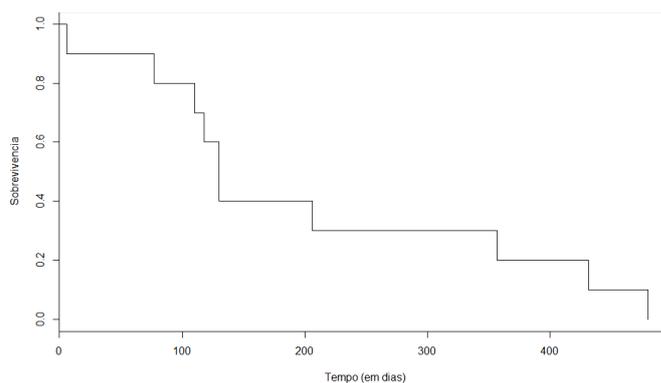
A sobrevida média dos pacientes após o diagnóstico foi de 204,5 dias, com desvio padrão de 161,12, de modo que metade dos indivíduos sobreviveu no máximo 130 dias. Percebe-se claramente que a probabilidade de sobrevivência do paciente diminui de acordo com o passar do tempo (Figura 2).

**Tabela 6.** Óbitos de câncer versus característica do paciente.

Característica do paciente	Óbitos		Total	Valor - p
	Sim	Não		
<b>Sexo</b>				
<b>Masculino</b>	55,56% (n=10)	44,44% (n=8)	<b>100,00%</b> (n=18)	<b>0,586<sup>(b)</sup></b>
<b>Feminino</b>	33,33% (n=1)	66,67% (n=2)	<b>100,00%</b> (n=3)	
<b>Faixa etária</b>				
<b>Até 60 anos</b>	38,46% (n=5)	61,54% (n=8)	<b>100,00%</b> (n=13)	<b>0,183<sup>(b)</sup></b>
<b>Acima de 60 anos</b>	75,00% (n=6)	25,00% (n=2)	<b>100,00%</b> (n=8)	
<b>Tabagismo</b>				
<b>Não</b>	100,00% (n=1)	0,00% (n=0)	<b>100,00%</b> (n=1)	<b>1,000<sup>(b)</sup></b>
<b>Sim</b>	50,00% (n=7)	50,00% (n=7)	<b>100,00%</b> (n=14)	
<b>Alcoolismo</b>				
<b>Não</b>	42,86% (n=3)	57,14% (n=4)	<b>100,00%</b> (n=7)	<b>1,000<sup>(b)</sup></b>
<b>Sim</b>	57,14% (n=4)	42,86% (n=3)	<b>100,00%</b> (n=7)	
<b>Histórico familiar com câncer</b>				
<b>Não</b>	75,00% (n=3)	25,00% (n=1)	<b>100,00%</b> (n=4)	<b>1,000<sup>(b)</sup></b>
<b>Sim</b>	66,67% (n=2)	33,33% (n=1)	<b>100,00%</b> (n=3)	
<b>Estadiamento</b>				
<b>II e III</b>	66,67% (n=2)	33,33% (n=1)	<b>100,00%</b> (n=3)	<b>1,000<sup>(b)</sup></b>
<b>IV</b>	47,06% (n=8)	52,94% (n=9)	<b>100,00%</b> (n=17)	
<b>Radioterapia/Quimioterapia</b>				
<b>Não</b>	50,00% (n=4)	50,00% (n=4)	<b>100,00%</b> (n=8)	<b>1,000<sup>(b)</sup></b>
<b>Sim</b>	53,85% (n=7)	46,15% (n=6)	<b>100,00%</b> (n=13)	

(b) Correção Yates.

**Figura 2.** Sobrevida global.



A alta mortalidade é uma realidade preocupante do câncer de hipofaringe. A taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos dos pacientes com a doença é extremamente baixa, mesmo quando comparada a de outras regiões da cabeça e pescoço e é de aproximadamente 17-30%.<sup>9</sup> Essa alta taxa de mortalidade e a baixa sobrevida global estão relacionadas ao estágio avançado predominante entre os pacientes, o que indica diagnóstico tardio. Além disso, o mau estado clínico geral e nutricional, a idade dos pacientes, a propensão para o desenvolvimento de metástases regionais e à distância inicialmente ou durante o decorso da doença e a grande ocorrência de segundos tumores primários são também responsáveis pela baixa sobrevida global dos pacientes.<sup>10</sup>

Os pacientes com câncer de cabeça e pescoço costumam possuir baixa renda e baixa escolaridade, o que dificulta o acesso e a adesão ao tratamento e os cuidados pós-terapêuticos.<sup>6,22</sup> As taxas de manutenção e/ou recorrência do tabagismo e do etilismo nesses pacientes também são altas. Isso aumenta o risco de recidiva e surgimento de segundo tumor primário na região, além de contribuir para um maior risco de complicações no tratamento, diminuição das respostas à radioterapia e quimioterapia, reduzindo a qualidade de vida e a sobrevida global. PINTO et al (2011) demonstraram que pacientes submetidos a tratamentos não cirúrgicos apresentaram menores taxas de abandono do tabaco.<sup>23</sup>

Desse modo, a elaboração de medidas eficazes destinadas à prevenção e ao controle do câncer de hipofaringe é uma questão de saúde pública. São necessárias medidas de prevenção primária visando ao combate do consumo de tabaco e álcool, bem como ações de prevenção secundária com intuito de viabilizar a realização de diagnóstico precoce de lesões pré-neoplásicas e tumores iniciais assintomáticos por meio da capacitação dos profissionais de saúde. O acesso ao sistema de saúde também precisa ser facilitado para que os pacientes consigam atendimento mais rápido com o médico especialista, responsável por firmar o diagnóstico a partir do exame anatomopatológico e indicar o tratamento adequado.

## CONCLUSÕES

Os pacientes com carcinoma epidermoide de hipofaringe atendidos no centro de oncologia da pesquisa são, em sua

maioria, homens, entre a quinta e sexta décadas de vida, pardos, agricultores, tabagistas, sem histórico familiar de câncer e que chegam ao hospital relatando odinofagia decorrente de uma lesão avançada no recesso piriforme, semelhante ao encontrado em outros serviços, de acordo com a literatura.

## REFERÊNCIAS

- Cooper JS, Porter K, Mallin K, Hoffman HT, Weber RS, Ang KK, et al. National cancer database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck*. 2009;31:748-58.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço. Condutas do INCA/MS. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2001;47:361-76.
- Casati MF, Vasconcelos JA, Verghnhanini GS, Contreiro PF, Graça TB, Kanda JL, et al. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil: estudo transversal de base populacional. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2012;41:186-91.
- Varghese BT, Sebastian P, Mathew A. Treatment outcome in patients undergoing surgery for carcinoma larynx and hypopharynx: a follow-up study. *Acta Otolaryngol*. 2009;129:1480-5.
- Bergamasco VD, Kowalski LP, Carvalho AL, Marta GN. Perfil epidemiológico do câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2008;37:15-9.
- Boing AF, Antunes JL. Condições socioeconômicas e câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática de literatura. *Cienc Saúde Colet*. 2011;16:615-22.
- Joo YH, Lee YS, Cho KJ, Park JO, Nam IC, Kim CS, et al. Characteristics and prognostic implications of high-risk HPV-associated hypopharyngeal cancers. *PLoS One*. 2013;8:e78718.
- Wendt M, Romanitan M, Näsman A, Dalianis T, Hammarstedt L, Marklund L, et al. Presence of human papillomaviruses and p16 expression in hypopharyngeal cancer. *Head Neck*. 2014;36:107-12.
- Popescu CR, Bertesteanu SV, Mirea D, Grigore R, Ionescu D, Popescu B. The epidemiology of hypopharynx and cervical esophagus cancer. *J Med Life*. 2010;3:396-401.
- Taha MS, Sobhy TS, Hamid OM, Alfeky LM, Ebrahim SA, Alaziz HMA, et al. Concurrent radiochemotherapy versus surgery followed by radiotherapy for hypopharyngeal carcinoma: A single-center study. *Egypt J Ear Nose Throat Allied Sci*. 2013;14:175-83.
- Amar A, Curioni OA, Paiva DL, Rapoport A, Dedivitis RA, Cernea CR, et al. Epidemiological assessment and therapeutic response in hypopharyngeal cancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79:500-4.
- Chedid HM, Franzi SA, Rapoport A, Curioni OA. Impacto da associação terapêutica na sobrevida livre de doença no câncer da hipofaringe. *Rev Col Bras Cir*. 2010;37:385-9.
- Varghese BT, Babu S, Desai KP, Bava AS, George P, Iype EM, et al. Prospective study of outcomes of surgically treated larynx and hypopharyngeal cancers. *Indian J Cancer*. 2014;51:104-8.
- Adrien J, Bertolus C, Gambotti L, Mallet A, Baujat B. Why are head and neck squamous cell carcinoma diagnosed so late? Influence of health care disparities and socio-economic factors. *Oral Oncol*. 2014;50:90-7.
- Berto JC, Rapoport A, Lehn CN, Cestari AC Filho, Javaronia AC. Relação entre o estadiamento, o tratamento e a sobrevida no câncer da faringe. *Rev Col Bras Cir*. 2006;33:207-10.
- Hall SF, Groome PA, Irish J, O'Sullivan B. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Laryngoscope*. 2008;118:1362-71.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. TNM - classificação de tumores malignos. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
- Cromer A, Carles A, Millon R, Ganguli G, Chalmel F, Lemaire F, et al. Identification of genes associated with tumorigenesis and metastatic potential of hypopharyngeal cancer by microarray analysis. *Oncogene*. 2004;23:2484-98.
- Morita M, Kuwano H, Nakashima T, Taketomi A, Baba H, Saito T, et al. Family aggregation of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: special reference to multiplicity of cancer in upper aerodigestive tract. *Int J Cancer*. 1998;76:468-71.
- Rapoport A, Curioni OA, Dedivitis RA, Chedid HM, Amar A, Cernea CR, et al. Revisão do paradigma terapêutico do câncer da hipofaringe. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2011;40:17-20.
- Paximadis P, Yoo G, Lin HS, Jacobs J, Sukari A, Dyson G, et al. Concurrent chemoradiotherapy improves survival in patients with hypopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:1515-21.
- Chu KP, Shema S, Wu S, Gomez SL, Chang ET, Le QT. Head and neck cancer-specific survival based on socioeconomic status in Asians and Pacific islanders. *Cancer*. 2011;117:1935-45.
- Pinto FR, Matos LL, Gumz SW, Vanni CM, Rosa DS, Kanda JL. Manutenção do tabagismo e etilismo em pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço: influência do tipo de tratamento oncológico empregado. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57:171-6.

### Como citar:

Costa e Silva TD, Oliveira ER, Costa SM, Carlos CI. Análise epidemiológica e da sobrevida de pacientes com câncer de hipofaringe. *Rev Med UFC*. 2019 out-dez;59(4):39-45.

# Mola hidatiforme parcial e completa: características clínicas e histológicas

## Complete and partial hydatidiform mole: clinical and histological presentation

Larissa Oliveira Galindo Almeida<sup>1</sup>. Edson de Macedo Sousa<sup>1</sup>. Ana Carolina Montes Ribeiro<sup>1</sup>. Diane Isabelle Magno Cavalcante<sup>1</sup>. Francisco Edson Lucena Feitosa<sup>1,2</sup>. Raquel Autran Coelho<sup>1,2</sup>.

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

### RESUMO

**Introdução:** a doença trofoblástica gestacional (DTG) compreende um grupo heterogêneo de proliferação celular originada a partir do epitélio trofoblástico, dividindo-se em mola hidatiforme completa ou parcial e em neoplasias trofoblásticas gestacionais. A mola hidatiforme ocorre em torno de 1:200-400 gestações no Brasil. **Objetivo:** avaliar fatores clínicos e epidemiológicos relacionados aos achados histopatológicos de DTG entre mulheres do estado do Ceará, Brasil. **Metodologia:** pesquisa quantitativa, descritiva, transversal, do tipo retrospectivo, por meio de revisão de prontuários, totalizando 203 pacientes com diagnóstico histopatológico confirmado entre 2012 e 2015. Avaliou-se dados clínico-epidemiológicos e laboratoriais para os casos de mola hidatiforme completa (MHC) e de mola hidatiforme parcial (MHP). **Resultados:** foram identificados 203 casos de doença trofoblástica gestacional, 49,2% casos de MHC e 49,7% de MHP. Não houve diferença estatisticamente significativa para idade, paridade, recidiva do sangramento, presença de hipertensão, tipo de sangramento à internação, eliminação de vesículas, cistos tecaluteínicos de ovário e evolução para neoplasias trofoblásticas gestacionais (NTG) entre mulheres com MHC e MHP. A presença de sangramento no momento da internação foi observada em 76,9% nos casos de MHC e em 85,5% nos de MHP. 14,3% dos casos de MHC e 12,1% dos casos de MHP evoluíram para NTG. **Conclusão:** não houve diferença estatisticamente significativa entre fatores clínico-epidemiológicos para mulheres com MHC e MHP.

**Palavras-chave:** Doença trofoblástica gestacional. Gonadotropina coriônica. Mola hidatiforme.

### ABSTRACT

**Introduction:** Gestational trophoblastic disease (DTG) comprises a heterogeneous group of cell proliferation originating from the trophoblastic epithelium. It is divided into complete, partial, and gestational trophoblastic neoplasms. The hydatidiform mole occurs around 1:200-400 gestations in Brazil. **Objective:** To emphasize the clinical factors related to the histopathological findings of GFR among women from the states of Ceará, Brazil. **Methods:** A retrospective quantitative, descriptive, cross-sectional study was performed by means of medical records, totaling 203 patients with confirmed histopathological diagnosis between 2012 and 2015. Clinical-epidemiological and laboratory data were evaluated for cases of complete hydatidiform mole (MHC) and partial hydatidiform mole (MHP). **Results:** 203 cases of gestational trophoblastic disease, 49.2% cases of MHC and 49.7% of MHP were identified. There was no statistically significant difference for age, parity, recurrence of bleeding, presence of hypertension, type of bleeding at admission, vesicle elimination, ovarian cytotrutinic cysts and evolution for gestational trophoblastic neoplasia (GTN) among women with MHC and MHP. The presence of bleeding at the time of hospitalization was observed in 76.9% in MHC cases and 85.5% in MHP cases. 14.3% of MHC cases and 12.1% of MHP cases progressed to NTG. **Conclusion:** There was no statistically significant difference between clinical and epidemiological factors for women with MHC and MHP.

**Keywords:** Gestational trophoblastic disease. Chorionic gonadotropin. Hydatidiform mole.

**Autor correspondente:** Raquel Autran Coelho, Rua Silva Jatahy, número 1245, Meireles, Fortaleza, Ceará. CEP: 60165-070. Telefone: +55 85 99921-7664. E-mail: raquelautranpc@gmail.com

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

Recebido em: 18 Nov 2018; Revisado em: 18 Fev 2019; Aceito em: 22 Fev 2019.

## INTRODUÇÃO

A doença trofoblástica gestacional (DTG) compreende um grupo heterogêneo de proliferação celular do epitélio trofoblástico. Divide-se em formas clínicas benignas: mola hidatiforme completa (MHC) e parcial (MHP), e malignas: neoplasias trofoblásticas gestacionais (NTG), representadas pela mola invasora, coriocarcinoma e tumor do sítio placentário.<sup>1,2</sup> Possuem como marcador a dosagem de Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG). A mola hidatiforme, sua forma mais comum, ocorre em torno de 1:200-400 gestações no Brasil, cerca de 5 a 10 vezes mais frequente que na Europa e América do Norte.<sup>1</sup>

Mulheres com DTG classicamente apresentam como sintoma mais frequente o sangramento transvaginal, podendo manifestar também hiperêmese gravídica, pré-eclâmpsia precoce, útero aumentado para a idade gestacional, hipertireoidismo e cistos teca-luteínicos ovarianos. O hCG mostra-se aumentado, frequentemente não compatível com a idade gestacional. Observa-se tendência ao diagnóstico cada vez mais precoce da DTG, diminuindo a frequência de sintomas clínicos associados.<sup>1</sup> Não houve, contudo, diminuição do risco de evolução para NTG.<sup>3,4</sup> O maior estudo epidemiológico conduzido no Brasil sobre a doença trofoblástica constatou que a NTG se desenvolveu em 24,6% dos pacientes que apresentavam MHC e em 7,6% dos casos de MHP.<sup>5</sup>

A MHC resulta da fecundação de um óvulo com núcleo ausente ou inativo por um espermatozoide 23 X ou por dois espermatozoides, originando uma célula 46 XX ou 46 XX/46XY, respectivamente. Não há elementos fetais. Já o cariótipo da MHP é triploide, 69 XXY, 69 XXX ou tetraploide, 92 XXXY, resultado da fertilização de um óvulo normal por dois espermatozoides ou um espermatozoide diploide. Pode haver feto, porém é inviável e apresenta crescimento intrauterino restrito e múltiplas malformações.<sup>6</sup> Ao exame histológico, a MHC exibe anormalidades que envolvem a totalidade ou a maior parte do tecido viloso. As vilosidades coriônicas estão aumentadas, apresentando cavitação central (cisternas) e não possuem vasos adequadamente desenvolvidos. A característica mais marcante é a extensiva proliferação trofoblástica, que envolve toda a circunferência dos vilos. A MHP, por sua vez, demonstra aumento dos vilos e perturbação da arquitetura em apenas uma parte deles.<sup>7</sup>

Quando as características morfológicas das molas estão bem desenvolvidas, o diagnóstico histológico não oferece dificuldades. Apesar da existência de critérios teóricos bem estabelecidos, há grande variação intra e interobservadores para o diagnóstico morfológico das molas, especialmente nas suas formas mais precoces. Estima-se que 50% dos verdadeiros MHPs não podem ser diagnosticados com precisão pela rotina histologia devido à falta de características histológicas específicas.<sup>7,8</sup>

O exame histopatológico continua sendo o padrão ouro diagnóstico e atualmente pode-se utilizar como complementação diagnóstica a imunocoloração para p57, um

inibidor do ciclo celular. O gene p57KIP2 é transcrito pela mãe, mas o *imprinting* é determinado pelo pai, não ocorrendo expressão da proteína p57 nas molas completas.<sup>7</sup>

A detecção precoce da forma maligna, seguida do tratamento quimioterápico, promove a cura da doença em mais de 90% dos casos,<sup>2</sup> justificando a necessidade do seguimento pós-molar com dosagens seriadas de hCG.<sup>1-4</sup> A FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) estabelece os seguintes critérios para o diagnóstico de NTG: platô da hCG sérica em 3 semanas de seguimento ou mais; ascensão de mais de 10% do valor da hCG em duas semanas de seguimento ou mais; persistência da hCG sérica detectável por 6 meses ou mais após o esvaziamento uterino e diagnóstico histológico de coriocarcinoma.<sup>3,9</sup>

Há poucos dados sobre o diagnóstico de MHP e MHC, bem como de NTG no Brasil, especialmente na região nordeste. Devido à baixa frequência desta doença, os tratamentos atuais são baseados em estudos retrospectivos e pequenas séries de casos.<sup>10</sup> Essa escassez de informações motivou à busca por avaliação de fatores clínico-epidemiológicos e laboratoriais para classificação histológica de DTG entre mulheres cearenses.

## MÉTODOS

Foi realizado estudo quantitativo, descritivo, transversal, do tipo retrospectivo, por meio de revisão de prontuários. A população do estudo consiste em mulheres atendidas no Serviço de DTG da Maternidade Escola Assis Chateaubriand – Universidade Federal do Ceará (MEAC/UFC), hospital de referência para esses casos no estado do Ceará. Todas tiveram diagnóstico histopatológico de DTG confirmado entre os meses de janeiro de 2012 e dezembro de 2015.

Foram avaliados fatores clínico-epidemiológicos e laboratoriais para classificação histológica de DTG como: idade, paridade, quadro clínico, nível de hCG, achados ultrassonográficos e evolução da doença.

Foram excluídas mulheres imunossuprimidas e em tratamento quimioterápico ou radioterápico prévio ao diagnóstico.

Para estudo das variáveis foi organizada planilha de Excel da qual os dados foram exportados para o programa *Prism 5.0*, onde foram aplicados testes do qui-quadrado e exato de Fisher para dados consolidados em tabela de contingência, bem como teste t de *Student* para variáveis independentes.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFC.

## RESULTADOS

No período entre 2012 e 2015, foram identificados 203 casos de DTG provenientes da MEAC/UFC, sendo 100 de molas completas (49,2%), 101 parciais (49,7%) e 2 de molas invasivas (0,98%).

A média de idade das mulheres foi de 23,8 ( $\pm 8,3$ ), com paridade de 2,3 ( $\pm 1,8$ ) e média de idade gestacional ao diagnóstico de 7,7 semanas ( $\pm 7$ ). 8,4% das pacientes tinha idade menor ou igual a 15, 77,8% tinham idade entre 16 a 34, e 13,8% tinham idade acima de 34 anos. Segundo a dosagem inicial de beta hCG, 67,3% das mulheres tinham níveis inferiores a 50.000. Somente 1,2% delas tinham história prévia de doença molar. Apesar de ser o sintoma mais frequente, 46,8% tinham sangramento leve ao diagnóstico, e 21,5% não relatavam sangramento uterino. Vale ainda ressaltar que 85,5% não apresentavam vesículas ao internamento.

Não houve diferença estatisticamente significativa para idade,

número de gestações e partos ou abortos, para o resultado HP de MHP ou MHC (Tabela 1).

Quanto aos fatores clínicos, não houve diferença significativa quanto a recidiva do sangramento, presença de hipertensão, tipo de sangramento na internação, eliminação de vesículas, edema de membros inferiores, sinais de tireotoxicose, cistos tecaluteínicos de ovário ou evolução para NTG, entre pacientes com MHP e MHC (Tabela 2).

Dentre as mulheres que apresentaram evolução a NTG (8% das MHC e 7,9% das MHP), não houve diferença entre as idades para 28,5 e 28,8 anos, respectivamente.

**Tabela 1.** Classificação histopatológica da DTG de acordo com fatores clínico-epidemiológicos.

Característica	Classificação	Média	p
Idade	MHC	23,2	0,43
	MHP	24,3	
Número de gestações	MHC	2,4	0,63
	MHP	2,2	
Número de partos prévios	MHC	1,0	0,67
	MHP	0,9	
Número de abortos prévios	MHC	0,4	0,68
	MHP	0,3	

ANOVA; MHC- Mola Hidatiforme Completa; MHP- Mola Hidatiforme Parcial.

**Tabela 2.** Classificação da DTG de acordo com desfechos clínicos.

Quadro clínico das pacientes		MHC (N/%)	MHP (N/%)	p
Recidiva do sangramento	Sim	34 (41,5%)	36 (43,4%)	0,06
	Não	48 (58,5%)	47 (56,6%)	
Presença de hipertensão	Sim	9 (11,4%)	5 (6,1%)	1,42
	Não	70 (88,6%)	77 (93,9%)	
Tipo de sangramento na internação	Ausente	18 (23,1%)	14 (15,5%)	7,136
	Leve	39 (50%)	35 (43,8%)	
	Moderado	11 (14,1%)	25 (31,3%)	
	Intenso	10 (12,8%)	6 (7,5%)	
Eliminação de vesículas à internação	Ausente	9 (15,8%)	8 (13,3%)	0,142
	Presente	48 (84,2%)	52 (86,7%)	
Edema de membros inferiores	Ausente	1 (1,3%)	4 (5,3%)	1,944
	Presente	76 (98,7%)	71 (94,7%)	
Sinais de tireotoxicose	Ausentes	82 (100%)	80 (98,8%)	1,019
	Presentes	0 (0%)	1 (1,2%)	
Cistos tecaluteínicos de ovário	Ausentes	54 (80,6%)	50 (79,4%)	0,408
	Unilaterais	1 (1,5%)	2 (3,2%)	
	Bilaterais	12 (17,9%)	11 (17,5%)	
Evolução para NTG	Sim	8 (14,3%)	8 (12,1%)	0,125
	Não	48 (85,7%)	58 (87,9%)	

Teste *Qui-Quadrado*; MHC- Mola Hidatiforme Completa; MHP- Mola Hidatiforme Parcial; N: número de mulheres.

Quando se comparou a idade média entre mulheres que progrediram ou não para NTG, independentemente do histopatológico inicial (MHC ou MHP), observou-se 28,6 e 23,6, respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa ( $p=0,3$ ). Também não houve associação da evolução para neoplasia quanto ao número de partos prévios neste estudo.

## DISCUSSÃO

A doença trofoblástica gestacional é um espectro de doenças inter-relacionadas que podem progredir para neoplasia, entre as quais a MHC é a forma mais comum. Apesar do fato de que as MHCs são na sua maioria benignas, o risco de desenvolver neoplasia pode chegar até 18-19%.<sup>11</sup> Não houve diferença quanto a evolução para NTG entre mulheres com MHC e MHP neste estudo.

O quadro clínico clássico da MHC é mais exuberante, com aumento desproporcional do volume uterino, hipertensão, hiperêmese, edema, eliminação de vesículas e sinais de tireotoxicose. Em relação à evolução de MHC para NTG, a literatura apresenta taxa de evolução entre 15% a 20%.<sup>1,12</sup> Pacientes com MHC com pelo menos uma das seguintes características são classificados como de alto risco: 1) Coriônica humana sérica gonadotrofina (hCG) antes de ser evacuado superior a 100.000 UI/L. 2) Tamanho do útero aumentado. 3) Cisto teca-luteínico com diâmetro maior que 6 cm. 4) A idade materna é de pelo menos 40 anos. Mulheres com mais de 40 anos tiveram uma probabilidade de 23-37% de desenvolver neoplasia persistente após a evacuação uterina, enquanto a probabilidade em mulheres com mais de 50 anos de idade foi tão alto quanto 31-56%. Em comparação, as pacientes relativamente mais jovens tinham menor probabilidade, de 15-20%.<sup>13</sup>

No presente estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre idade, paridade, recidiva do sangramento, presença de hipertensão, tipo de sangramento à internação, eliminação de vesículas, edema de membros inferiores, sinais de tireotoxicose, cistos tecaluteínicos de ovário. Tal fato pode ser justificado pelo diagnóstico precoce da doença, diminuindo sua expressão clínica e presença de complicações. Do ponto de vista clínico, complicações como hiperêmese, pré-eclâmpsia e cistos tecaluteínicos são mais frequentes entre as portadoras de MHC. As pacientes com MHP geralmente apresentam sintomas consistentes com abortamento incompleto ou retido e por isto quase sempre o diagnóstico de MHP é obtido após avaliação histológica de material de curetagem. Estudo prévio observou diferenças notáveis quanto aos níveis de gonadotrofinas e, principalmente, para a taxa de evolução para doença persistente, que é de 18 a 28% contra 1 a 4% entre as MHP.<sup>14</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Braga A, Obeica B, Moraes V, Silva EP, Amim-Junior J, Rezende-Filho J. Doença trofoblástica gestacional - atualização. Revista HUPE. 2014;13(3):54-60.

Zhao et al (2017) encontraram média de idade de 46,9 anos em mulheres com MHC, com paridade média 1,2, e idade gestacional média do diagnóstico de 9,5 semanas. Dentre as manifestações clínicas, 90,1% se apresentaram com sangramento uterino anormal. Como mostrado nesse estudo, a minoria das mulheres com MHC apresentavam toxemia, hipertireoidismo ou coagulopatia, provavelmente devido ao diagnóstico ultrassonográfico precoce.<sup>15</sup>

Espera-se uma taxa maior de MHP do que MHC, diferentemente de nossos achados. Na apresentação clínica da MHP, mais de 90% dos casos apresentam-se como abortamentos comuns.<sup>12</sup> Para justificar a incidência semelhante em nosso serviço, podemos supor que casos de MHP tenham sido confundidos com abortamento comum, não sendo enviados para histopatológico. Tal hipótese reforça a importância de análise histopatológica em todos os produtos da concepção após a evacuação para excluir a mola hidatiforme. Além disso, por tratar-se de hospital de referência, pode haver maior drenagem dos casos de MHC, permanecendo a maioria dos casos de MHP nos serviços de origem, possivelmente por falta de diagnóstico histopatológico. Evidencia-se então a importância do envio para análise de todos os casos de “abortamentos”, havendo ou não suspeita de DTG, permitindo que as pacientes tenham diagnóstico e seguimento adequado com dosagem de beta-HCG e evitando complicações futuras, como as formas invasivas e metastáticas.

A limitação deste estudo reside em seu aspecto retrospectivo. Além disso, o número limitado de participantes com evolução para NTG pode afetar os resultados. Os pontos fortes do nosso estudo são o número relevante de pacientes frente à escassez de dados regionais, e que avaliamos também a evolução à NTG entre as mulheres avaliadas. Outro aspecto positivo foi a revisão de lâminas, tendo cada amostra histopatológica sido avaliada por pelo menos dois patologistas independentes.

A epidemiologia das DTGs ainda não está bem estabelecida, com estatísticas longe de serem precisas, devido a problemas de acurácia diagnóstica, critérios de inclusão em coortes de estudo, coleta de dados e interpretação na literatura mundial. Outros estudos controlados multicêntricos, preferivelmente com emprego de técnicas imunohistoquímicas, poderiam preencher lacunas para a melhor compreensão da história natural dessa patologia.

## CONCLUSÃO

Não houve diferença estatisticamente significativa entre idade, paridade, recidiva do sangramento, presença de hipertensão, tipo de sangramento à internação, eliminação de vesículas, cistos tecaluteínicos de ovário e evolução para NTG entre mulheres com mola hidatiforme completa e mola hidatiforme parcial.

2. Maestá I, Braga A. Desafios do tratamento de pacientes com doença trofoblástica gestacional. Rev Bras Ginecol Obstet. 2012;34(4):143-6.

3. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Moron AF, et al. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblastic Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol.* 2015;138(1):46-9.
4. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(3):285-7.
5. Braga A, Uberti EM, Fajardo MC, Viggiano M, Sun SY, Grillo BM, et al. Epidemiological report on the treatment of patients with gestational trophoblastic disease in 10 Brazilian referral centers. Results after 12 years since International FIGO 2000 consensus. *J Reprod Med.* 2014;59(5-6):241-7.
6. Shih IM, Mazur MT, Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. 6. ed. New York: Springer Verlag; 2012. Capítulo 20, Gestational trophoblastic tumors and related tumor-like lesions; p. 1075-1135.
7. Abbas AK, Fausto N, Kumar V. Robbins & Cotran Patologia: bases patológicas das doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. Capítulo 22, O trato genital feminino; p.1065-71.
8. McConnell TG, Murphy KM, Hafez M, Vang R, Ronnett BM. Diagnosis and subclassification of hydatiform moles using p57 immunohistochemistry and molecular genotyping: validation and prospective analysis in routine and consultation practice settings with development of an algorithmic approach. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(6):805-17.
9. Maestá I, Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR, Ramírez RA, Horowitz NS. Relationship between race and clinical characteristics, extent of disease, and response to chemotherapy in patients with low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2015;138(1):50-4.
10. Biscaro A, Braga A, Berkowitz RS. Diagnosis, classification and treatment of gestational trophoblastic neoplasia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015;37(1):42-51.
11. Sun SY, Melamed A, Joseph NT, Gockley AA, Goldstein DP, Bernstein MR, et al. Clinical presentation of complete Hydatidiform mole and partial Hydatidiform mole at a regional Trophoblastic Disease Center in the United States over the past 2 decades. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(2):367-70.
12. Lurain JR Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):531-9.
13. Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S, Iyer R, Everard J, Coleman R, et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(4):406-11.
14. Andrade JM. Hydatidiform mole and gestational trophoblastic disease. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(2):94-101.
15. Zhao P, Chen Q, Lu W. Comparison of different therapeutic strategies for complete hydatidiform mole in women at least 40 years old: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):733.

**Como citar:**

Almeida LO, Sousa EM, Ribeiro AC, Cavalcante DI, Feitosa FE, Coelho RA. Mola hidatiforme parcial e completa: características clínicas e histológicas. *Rev Med UFC.* 2019 out-dez;59(4):46-50.

# Carcinoma hepatocelular na cirrose criptogênica: experiência de um centro

## Hepatocellular carcinoma in cryptogenic cirrhosis: a single center experience

Marcya Moanna Gonçalves Cruz Macedo<sup>1</sup>. Paulo Everton Garcia Costa<sup>1</sup>. Bartolomeu Feitosa Neto<sup>1</sup>. Antônio Brazil Viana Junior<sup>1</sup>. Tacilla Hanny de Souza Andrade<sup>2</sup>. Maurício Yukio Ogawa<sup>3</sup>. José Huygens Parente Garcia<sup>1</sup>.

1 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivos:** Avaliar as características clínicas de pacientes transplantados por carcinoma Hepatocelular (CHC) por cirrose Criptogênica e Vírus da Hepatite C. **Métodos:** Foram analisados, retrospectivamente, 45 pacientes entre 2003 a 2015. Dentre eles, 19 correspondiam a pacientes que transplantaram por etiologia indefinida da cirrose e CHC e 26 com infecção do vírus da Hepatite C (VHC) + CHC. Foram excluídos 4 pacientes, pois descobriu-se outra etiologia para a cirrose após histopatológico do explante, sendo utilizado teste qui-quadrado para análise. **Resultados:** 10 variáveis foram analisadas entre os grupos, evidenciando que a Bilirrubina ( $p < 0,035$ ), albumina ( $P < 0,03$ ), número de nódulos ( $P < 0,026$ ), CHILD ( $p < 0,003$ ) e INR ( $p < 0,035$ ) tiveram diferença significativa entre os dois grupos, sendo mais anormal naqueles com cirrose criptogênica. Aproximadamente 21% dos pacientes com cirrose criptogênica apresentam evidência para outras patologias. **Conclusão:** Muito esteato hepatites não alcoólicas e doença gordurosa não alcoólica do fígado são consideradas criptogênicas, sendo o tempo de permanência na fila maior que os pacientes com VHC; Transplantes por CHC por cirrose criptogênica são acompanhados por piores resultados laboratoriais e maior número de nódulos acometidos quando comparados com aqueles por VHC.

**Palavras-chave:** Cirrose hepática. Transplante de fígado. Hepatopatia gordurosa não alcoólica.

### ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the clinical characteristics of patients transplanted by Hepatocellular carcinoma (HCC) by Cryptogenic cirrhosis and Hepatitis C virus. **Method:** A total of 45 patients were retrospectively analyzed between 2003 and 2015. Of these, 19 were patients who transplanted under the undetermined etiology of cirrhosis and CHC and 26 with Hepatitis C virus (HCV) + CHC infection. Four patients were excluded because another etiology for cirrhosis after histopathology of the explant was discovered, using a chi-square test for analysis. **Results:** Ten variables were analyzed between groups, including bilirubin ( $P < 0.035$ ), albumin ( $P < 0.03$ ), the number of nodes ( $P < 0.026$ ), Child-Pugh rating ( $P < 0.003$ ) and INR ( $P < 0.035$ ), and there were significant differences among the groups that were more abnormal in patients with cryptogenic cirrhosis. Approximately 21% of patients with cryptogenic cirrhosis showed evidence of other pathologies. **Conclusion:** Many heteroatons non-alcoholic hepatitis and non-alcoholic fatty liver disease are considered cryptogenic, with the length of stay in the queue being greater than the HCV patients; Transplantation for CHC due to cryptogenic cirrhosis is accompanied by worse laboratory results and a greater number of nodules involved when compared with those due to HCV.

**Keywords:** Hepatic cirrhosis. Liver transplantation. Non-alcoholic fatty liver disease.

**Autor correspondente:** Maurício Yukio Ogawa, Rua Coronel Nunes de Melo, 1315, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-160. Telefone: +55 85 99701-3486. E-mail: yukiogawa@gmail.com

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

Recebido em: 05 Mar 2018; Revisado em: 03 Out 2018; Aceito em: 08 Abr 2019.

## INTRODUÇÃO

O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é o tumor maligno primário mais comum do fígado. Estima-se pela Organização Mundial de Saúde, 782 mil pessoas afetadas e 746 mil morreram no mundo em 2012. Sua incidência é mais alta no Leste e Sudeste da Ásia, que está relacionado a Hepatite Crônica do Vírus da Hepatite B (VHB) nessas regiões. Na verdade, ela é a segunda causa mais comum de morte por câncer em todo o mundo.<sup>1,2,3</sup> Normalmente o CHC surge em um fígado cirrótico, e também é atualmente a principal causa de mortalidade nestes pacientes, independente da etiologia.

O diagnóstico de cirrose Criptogênica é considerado de exclusão, após descartar as etiologias virais (Hepatite B, C, D), medicamentosas, metabólicas (Doença de Wilson, Hemocromatose, Esteato Hepatite não alcoólica - NASH), imunes (Hepatite auto - imune, Cirrose biliar primária, Colangite Esclerosante), alcoólica (consumo superior de álcool: 140g/semana homem e 70g/semana mulher), sendo confirmado por histopatológico de explante.<sup>4</sup>

A Esteatose Hepática não alcoólica (EHNA), cada vez mais parece ser uma causa de CHC por causa da recente epidemia global de obesidade, podendo progredir para cirrose e/ou carcinoma hepatocelular. Não necessariamente necessitando do aparecimento de cirrose para desenvolver o câncer. A EHNA é responsável por aproximadamente 13% de todos os casos de carcinoma hepatocelular nos Estados Unidos, e por 2% dos casos no Japão. No entanto, assim que a cirrose desenvolve-se durante o curso da doença, as características típicas, tais como esteatose e inflamação, desaparecem, e o diagnóstico histopatológico do explante fica mais difícil.<sup>5,6</sup>

Por conseguinte, com a exclusão de HBV, HCV, álcool, e outras etiologias conhecidas (doenças auto-imunes, genéticas), a maioria dos casos de cirrose por NASH são consideradas como criptogênicas, a menos que o paciente seja portador de síndrome metabólica, tenha sinais de aumento de ecogenicidade hepática em exames de imagem, antes do aparecimento da cirrose, como a esteatose hepática, ou mesmo biópsia hepática compatível com NASH.<sup>3,6,7</sup>

Em virtude do pouco relato na literatura sobre esse assunto, o presente estudo, tem como objetivo descrever as características clínicas específicas de pacientes com Cirrose Criptogênica e CHC e descrever os fatores associados envolvidos na patogênese do CHC nestes pacientes.

## MATERIAIS E MÉTODOS

No período de 13 anos de funcionamento do serviço de Transplante Hepático do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC-UFC), Fortaleza – Ceará, Brasil, de 2003-2015, foram realizados 250 transplantes de fígado por Cirrose Hepática e Carcinoma Hepatocelular. Dentre esses, 19 pacientes não se tinha uma etiologia definida da cirrose no momento do diagnóstico, os quais foram comparados com outro grupo de 26 pacientes com Cirrose Hepática por

Vírus Hepatite C (VHC) e CHC (VHC + CHC), que foram selecionados de forma aleatória nesse mesmo período, para avaliar o perfil demográfico entre esses grupos.

O diagnóstico de cirrose foi estabelecido por achados clínicos, como ascite, encefalopatia; laboratoriais, como plaquetopenia, albumina e INR alterados; exames de imagem evidenciando hipertensão portal, alteração de ecogenicidade hepática e/ou endoscopia com varizes esofágicas.

O diagnóstico de CHC em todos os pacientes, foi estabelecido usando níveis de Alfa-fetoproteína e exame radiológico: Ultrassonografia (USG), Tomografia Computadorizada (TC) e/ou Ressonância Nuclear Magnética (RNM) com contraste venoso, compatível com essa patologia, com captação precoce do contraste pela lesão na fase arterial, e clareamento rápido em fase de equilíbrio, conhecido como Wash-out. Sendo realizado também, TC de tórax e Cintilografia Óssea para avaliar alguma contraindicação ao Transplante, em que todos os pacientes preenchiam os critérios de Milão<sup>8</sup> (nódulo único de até 5 cm ou até 3 nódulos de até 3 cm, sem invasão vascular ou metástase a distância) e estavam aptos ao transplante.

O diagnóstico de Cirrose Criptogênica, foi estabelecido quando sorologias para vírus B (HBSAG), vírus C (anti-HCV) forem negativas, anticorpo anti-núcleo (FAN), anti-músculo liso, anti-mitocôndria, anti-LKM1, ceruloplasmina, Índice Saturação Transferrina (IST), alfa-1antitripsina não reagentes. E para paciente etilistas, consumo de álcool inferior a 20g/dia.

Foram analisados: sexo, idade, níveis de alfa-fetoproteína antes do transplante, Child-Pugh score for cirrhosis mortality (CHILD),<sup>9</sup> Model for end-stage liver disease (MELD),<sup>9</sup> tempo de seguimento até a realização do procedimento cirúrgico, hábitos de vida, tipagem sanguínea, critérios para síndrome metabólica e exames laboratoriais como: Tempo de protombina (TAP/INR), Bilirrubina Total e frações (BTF), albumina, aminotransferases (TGO, TGP, FA, GGT), Hemoglobina, creatinina, Sódio, Glicemia de Jejum e Índice de Massa corporal (IMC), a fim de traçar o perfil de cada grupo.

O teste qui-quadrado foi usado para avaliar a associação entre essas variáveis. O Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows, versão 22.0, foi utilizado para essa análise e o valor de  $P < 0.05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Sendo analisado também o explante desses 45 pacientes que realizaram transplante hepático, para avaliar demais variáveis como a quantidade dos nódulos, tamanho dos mesmos, presença de invasão vascular, achados no explante que evidenciasse outra causa para etiologia da cirrose, que não a criptogênica.

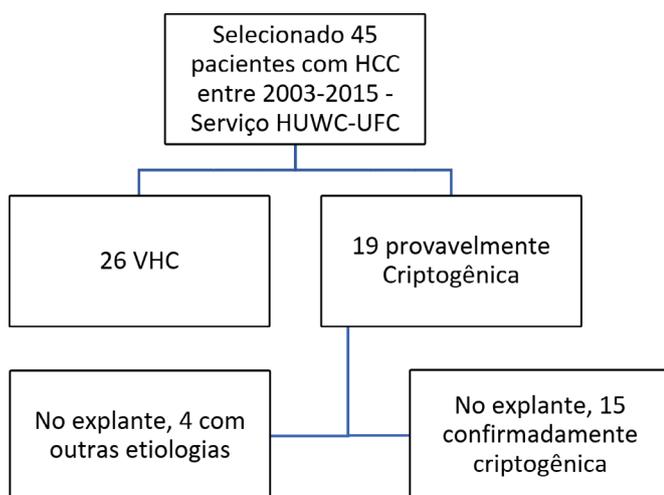
Houve aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio para realização do estudo.

## RESULTADOS

Ao todo foram selecionados 45 pacientes transplantados por CHC durante um período compreendido de 2003 a 2015, contudo apenas 41 foram utilizados para análise, pois dos 19 pacientes em que a etiologia creditava ser criptogênica, 4 foram desconsiderados, pois no explante foi identificado que 2 eram portadores de NASH, 1 de hepatite autoimune e 1 de cirrose biliar primária, restando, pois, 15 pacientes.

Já os 26 restantes tinham como etiologia vírus da hepatite C (VHC) (Figura 1).

**Figura 1.** Casuística analisada.



Dentre todos os aspectos clínicos e laboratoriais analisados, os fatores que tiveram significância ( $p < 0,05$ ) foram 5 ao todo. O primeiro deles foi CHILD ( $p < 0,003$ ), sendo a maior parte dos pacientes com vírus da hepatite CHILD A (65,4%), enquanto a maioria dos com Criptogênica CHILD B e C (80%).

A albumina foi outra ( $p < 0,03$ ), sendo visto que a maior parte dos pacientes com criptogênica (84,6%) apresentavam albumina abaixo de 3,5, enquanto os com VHC, a maioria (66,7%) apresentavam albumina acima de 3,5.

O terceiro foi o número de nódulos ( $p < 0,026$ ), sendo visto que os pacientes com VHC apresentam nódulo único na maioria dos casos (69,2%), enquanto os com criptogênica apresentam mais de um nódulo 66,7%.

Os outros dois fatores significantes foram bilirrubina ( $p < 0,03$ ), no qual maioria dos casos com VHC apresentavam valores normais (61,5%), enquanto os com criptogênica apresentavam alterações tendo 40% dos pacientes valores entre 1,1 e 3 e 46,7% com valores acima de 3,1.

E por fim, o INR ( $p < 0,035$ ) foi inferior a 1,5 na maior parte dos pacientes com VHC (82,6%), enquanto nos casos com criptogênica foi distribuído igualmente entre os que tinham valores inferiores a 1,5 (50%) e os que tinham valores superiores a 1,5 (50%).

Tais resultados estão representados na Tabela 1 juntamente a outros dados analisados sem significância estatística.

**Tabela 1.** Aspectos clínico-laboratoriais do grupo de pacientes com cirrose criptogênica x pacientes portadores de vírus da hepatite C.

Variáveis	CRIPTO (n=15)	VHC (n=26)	P
Sexo masculino (%)	9 (60)	19(73)	0,386
Tabagismo (%)	8(57)	9(34)	0,169
Etilismo(%)	5(36)	15(57)	0,185
Albumina <3,5(%)	11 (84)	8(33)	0,003
Número nódulos – multi (%)	10(66)	8(30)	0,026
Tamanho nódulo <3cm (%)	8 (53)	10(38)	0,219
Bilirrubina >3,1 (%)	7(46)	2(7,7)	0,003
TGP ATE 3XLSN (%)	7(46)	16(61)	0,250
TGO ATE 3XLSN (%)	11(78)	20(76)	0,171
INR>=1,5(%)	7(50)	4(17)	0,035
CHILD C(%)	6(40)	1(4)	0,003
MELD <20(%)	12(80)	19(73)	0,712
SD metabólica (%)	4(27)	5(24)	0,845

## DISCUSSÃO

Temos a ciência de que o CHC tem sido cada vez mais prevalente em países ocidentais associada principalmente à cirrose, sendo a hepatite C a causa mais comum de cirrose hepática no Brasil<sup>10</sup> e paralelo a isso o fato de que o CHC criptogênico possui ainda poucos estudos quanto as manifestações clínicas e o prognóstico, sendo uma doença comumente diagnosticada já em estágios avançados,<sup>3</sup> o que é corroborado por nosso estudo na medida em que os parâmetros, como níveis séricos de albumina e bilirrubina, encontram-se em níveis mais alterados nesses pacientes. A cirrose pelo vírus da hepatite C e a criptogênica são as duas principais indicações de transplante hepático.<sup>11</sup>

Dos 250 pacientes transplantados com Cirrose e CHC nestes 13 anos em nosso serviço, 14 pacientes foram confirmados com CHC-Criptogênica totalizando uma prevalência de 5,6%, a qual foi compatível com a literatura, como observa-se em um estudo realizado no Japão no ano de 1998 com uma prevalência de 5%.<sup>12</sup>

Com a avaliação do explante, pode-se notar que dos 19 pacientes que eram tidos como Criptogênico, 21% tinham uma causa definida para a cirrose, que não a criptogênica. Levando-se em conta que na cirrose avançada os achados histopatológicos podem ficar menos evidentes,<sup>13</sup> esta prevalência da cirrose criptogênica pode estar superestimada.

O presente estudo diverge de uma parte da literatura médica atual, na medida em que esta mostra o perfil dos pacientes

com CHC criptogênica com várias comorbidades, como idade avançada e acompanhando os fatores de risco para a síndrome metabólica, e outros dados, como, por exemplo, nódulo único.<sup>7</sup>

No nosso estudo observou-se que os pacientes com Cirrose criptogênica, permaneciam em fila de transplante por mais tempo que os pacientes com VHC (Tabela 2), pois no momento do diagnóstico os com Hepatite já fechavam critérios para transplante, sendo transplantado como situação especial em menos de 1 ano (92,3%), a maioria nos primeiros 6 meses. Diferente dos pacientes com Criptogênica, em que 40% transplantou após 1 ano de seguimento da doença. Observando assim piores níveis laboratoriais e maior quantidade de nódulos no achado do explante.

**Tabela 2.** Tempo de seguimento até transplante hepático.

Tempo seguimento até TX hepático	VHC	Cripto*	P
< 1ano	24 (92,3%)	7 (46,6%)	
>1 ano	2 (7,7%)	6 (40,0%)	0,005
Total	26 (100%)	13 (86,6%)	

\*Obs: 2 pacientes com criptogênica não foram incluídos nesse quesito, pois não foi possível localizar os dados referente aos mesmos.

Um questionamento que é aventado por nossa pesquisa é se realmente não há diferença significativa na sobrevida a longo prazo entre pacientes com HCC criptogênico e virais/álcoolico<sup>14</sup> ou se existe uma melhor sobrevida nos pacientes criptogênicos,<sup>15</sup> pois foi-se visto que parâmetros, como CHILD e níveis séricos de albumina, encontram-se em melhor estágio

## REFERÊNCIAS

1. Kumaran V. Role of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4:S97-103.
2. Goodman ZD. The impact of obesity on liver histology. *2014;18:22042.*
3. Pang TC, Lam VW. Surgical management of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;7(2):245-52.
4. Caldwell S. Cryptogenic cirrhosis: what are we missing? *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(1):40-8.
5. Rao PN. Nodule in liver: investigations, differential diagnosis and follow-up. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4:S57-62.
6. Cheng AL, Amarapurkar D, Chao Y, Chen PJ, Geschwind JF, Goh KL, et al. Re-evaluating transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: consensus recommendations and review by an international expert panel. *Liver Int.* 2014;34(2):174-83.
7. Yin W, Zhao Y, Ji YJ, Tong LP, Liu Y, He SX, et al. Serum/plasma microRNAs as biomarkers for HBV-related hepatocellular carcinoma in China. *Biomed Res Int.* 2015;2015(965185.):1-8.

nos pacientes com Vírus da Hepatite C (VHC) em comparação com os criptogênicos. Sendo necessário estudos posteriores para identificar se existe, portanto, alguma mudança na sobrevida destes.

Um viés que poderia ser considerado em nosso estudo, seria o n pequeno de pacientes com hepatite C, e a forma aleatória de seleção dos mesmos. Afim de comparar com a população de cirróticos criptogênicos.

Não foi encontrado uma justificativa do porquê de os pacientes criptogênicos passarem mais tempo em fila de transplante, ficando com sua doença cada vez mais avançada. Possivelmente o Vírus C por ser mais agressivo, já se descobre a doença com nódulo transplantável (2 – 3 cm), conseguindo o procedimento cirúrgico em até 6 meses.

A cirrose criptogênica, mais indolente, demora para entrar em critério para transplante, mas quando transplanta já encontra-se em situação mais delicada, com a função hepática bem mais prejudicada. Consequentemente, a sobrevida destes pós-transplante hepático deve ser inferior comparado ao Vírus C, porém mais estudos devem ser realizados para avaliar essa população muito pouco estudada mundialmente.

O presente estudo evidencia que em pacientes com CHC existem diferenças, principalmente nos exames laboratoriais, entre o grupo portador de cirrose criptogênica e de cirrose por vírus da hepatite C. No geral, os pacientes com cirrose criptogênica apresentaram piores exames laboratoriais do que aqueles com VHC, sendo questionado pelos autores do presente trabalho se existe diferença na mortalidade destes pacientes.

8. Zhu Z. Milan criteria and its expansions in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016;5(6):498-502.
9. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):110-22.
10. Kumar A, Acharya SK, Singh SP, Saraswat VA, Arora A, Duseja A, et al. The Indian National Association for Study of the Liver (INASL) consensus on prevention, diagnosis and management of hepatocellular carcinoma in India: the puri recommendations. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(Supl 3):S3–26.
11. Viana RB. Causa de óbito tardio em transplantados de fígado. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49(2):177-80.
12. Kasai K, Kuroda H, Suzuki K. [Adjuvant therapy after treatment of hepatocellular carcinoma]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2008;105(6):787-94. Japanese.
13. Lida VH, Silva TJ, Silva AS, Silva LF, Alves VA. Cirrose hepática: aspectos morfológicos relacionados às suas possíveis complicações. Um estudo centrado em necropsias. *J Bras Patol Med Lab.* 2005;41(1):29-36.

14. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.

15. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *2014;7(8):448-58*.

**Como citar:**

Macedo MM, Costa PE, Feitosa B Neto, Viana AB Junior, Andrade TH, Ogawa MY, et al. Carcinoma hepatocelular na cirrose criptogênica: experiência de um centro. *Rev Med UFC*. 2019 out-dez;59(4):51-55.

# Avaliação da terapêutica em pacientes de alto risco cardiovascular

## Therapeutic evaluation in high-risk cardiovascular patients

Juliana Gomes Freire<sup>1</sup>. Ricardo Pereira Silva<sup>1</sup>.

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

### RESUMO

Segundo o estudo Global Burden of Diseases, para o ano de 2020, a doença cardiovascular (DCV) permanecerá como a principal causa de óbito e incapacidade em ambos os sexos, no Brasil e no mundo. Em nosso país, as DCV são responsáveis por alta frequência de internações, ocasionando altos custos médicos e socioeconômicos. Daí a necessidade de se melhorar a abordagem desses pacientes. **Objetivo:** registrar a prática clínica vigente na prescrição das intervenções farmacológicas baseadas em evidência. **Metodologia:** estudo observacional, transversal e descritivo desenvolvido entre os pacientes do HUWC, no período de abril de 2014 a maio de 2015, incluindo indivíduos de alto risco cardiovascular. **Resultados:** a faixa etária prevalente situou-se entre 50 e 70 anos; 64,7% eram mulheres; 68,5% eram pardos e 24,7% brancos. Hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes mellitus constituíram os principais fatores de risco cardiovasculares. Cerca de 64,6% dos pacientes apresentavam pressão arterial sob controle. **Conclusão:** O uso da terapia otimizada se encontra aquém da ideal; a maior parcela da população em estudo atingiu a meta para controle de PA.

**Palavras-chave:** Hipertensão arterial. Infarto agudo do miocárdio. Diabetes mellitus tipo 2. Inibidores da enzima conversora de angiotensina. Hipolipemiantes. Doenças cardiovasculares.

### ABSTRACT

According to the Global Burden of Diseases study, for the year 2020, cardiovascular disease (CVD) will remain the leading cause of death and disability in both sexes in Brazil and worldwide. In our country, CVD are responsible for high frequency of hospitalizations, causing high medical and socioeconomic costs. Hence the need to improve the approach of these patients. **Objective:** to record the current clinical practice in the prescription of evidence-based pharmacological interventions. **Methodology:** an observational, transversal and descriptive study developed among HUWC patients from April 2014 to May 2015, including individuals at high cardiovascular risk. **Results:** the prevalent age range was between 50 and 70 years; 64.72% were women; 68.51% were brown and 24.72% white. Systemic arterial hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus were the main cardiovascular risk factors. About 64.62% of the patients had blood pressure under control. **Conclusion:** The use of optimized therapy is far from ideal; the largest portion of the study population reached the goal for BP control.

**Keywords:** Hypertension. Myocardial Infarction. Diabetes Mellitus, Type 2. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Hypolipidemic Agents. Cardiovascular diseases.

**Autor correspondente:** Juliana Gomes Freire, Rua Dr José Lourenço, 2270, Joaquim Távora, Fortaleza, Ceará. CEP: 60115-282. Telefone: +55 85 99789-1208. E-mail: julianagomesf0@gmail.com

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

Recebido em: 14 Ago 2018; Revisado em: 23 Abr 2019; Aceito em: 23 Abr 2019.

## INTRODUÇÃO

De acordo com projeções do clássico estudo *Global Burden of Diseases*, de Murray e Lopez, para o ano de 2020, há indicações de que a doença cardiovascular (DCV) não só permanecerá como a principal causa de óbito, mas também representará a principal causa de incapacidade em ambos os sexos, tanto no Brasil quanto no mundo (racionalidade e métodos- registro da prática clínica em pacientes de alto risco cardiovascular (ARCV)). Em nosso país, as DCV têm sido a principal causa de morte e são responsáveis por alta frequência de internações, ocasionando custos médicos e socioeconômicos elevados.<sup>1</sup>

A HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica) é a condição mais comum vista nos cuidados primários e que leva a infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), falência renal e morte, se não detectada precocemente e tratada adequadamente.<sup>2</sup> A HAS tem alta prevalência e baixas taxas de controle, e é considerada um dos principais fatores de risco (FR) modificáveis e um dos mais importantes problemas de saúde pública.<sup>1</sup> Devido ao aumento da obesidade e ao envelhecimento da população, o impacto global da HAS está aumentando e projeta-se que até 2025 um terço da população mundial será afetada.<sup>3</sup>

O objetivo primordial do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Assim, os anti-hipertensivos devem não só reduzir a pressão arterial, mas também os eventos cardiovasculares fatais e não-fatais, e, se possível, a taxa de mortalidade.<sup>1</sup>

Existe uma clara associação entre HAS e doença arterial coronariana (DAC). A redução adequada da pressão arterial (PA) é fundamental para a prevenção de eventos relacionados à DAC, independentemente do grupo de medicamentos anti-hipertensivos utilizados, objetivando-se metas de PA de 130 x 80 mmHg.<sup>4,5</sup>

O infarto agudo do miocárdio (IAM) constitui um dos maiores problemas de saúde pública nos países industrializados. Nos EUA, a doença coronariana é responsável por 53% das mortes por morbidade cardiovascular, ocorrendo cerca de 780 mil casos de IAM por ano em americanos com idade acima de 65 anos. Anualmente no Brasil, estima-se cerca de 300 a 400 mil casos de IAM, tornando-se a principal causa isolada de morte no País.<sup>6</sup>

O melhor indicador do impacto da HAS na população são as taxas de doença cerebrovascular, a proporção de mortes por acidente vascular cerebral em relação às demais doenças cardiovasculares, como a DAC e a insuficiência cardíaca. A comparação das taxas brasileiras de mortalidade com a de outros países (europeus e da América Latina) mostra que o risco de morte por doença cerebrovascular é maior no Brasil.<sup>7</sup> É importante, portanto, frisar que o tratamento anti-hipertensivo está associado a uma redução de 35% a 44% na incidência de acidente vascular encefálico.<sup>1</sup>

Portadores de Diabetes Mellitus (DM) representam pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, os quais continuam sendo a principal causa de morbidade e determinante da

mortalidade no contexto do DM.<sup>1,3</sup> Atualmente, estima-se que a população mundial com diabetes é da ordem de 382 milhões de pessoas. Cerca de 80% desses indivíduos com DM vivem em países em desenvolvimento, com crescente proporção de pessoas afetadas em grupos etários mais jovens.<sup>8</sup> O aumento da incidência e da prevalência do DM2 ocorre em virtude do crescimento e do envelhecimento populacional, da maior urbanização, da crescente prevalência de obesidade e sedentarismo, bem como da maior sobrevida de pacientes com DM.<sup>3,9</sup>

A Doença Renal Crônica (DRC) é, atualmente, considerada um problema de saúde pública mundial. No Brasil, a sua incidência e a prevalência estão aumentando. O número projetado atualmente para pacientes em tratamento dialítico e com transplante renal no Brasil está próximo dos 130.000. Independentemente da etiologia da doença de base, os principais desfechos em pacientes com DRC são as suas complicações (anemia, acidose metabólica, desnutrição e alteração do metabolismo de cálcio e fósforo), decorrentes da perda funcional renal, o óbito (principalmente por causas cardiovasculares) e a necessidade de terapia renal substitutiva (TRS). Estudos recentes indicam que esses desfechos indesejados podem ser prevenidos ou retardados se a DRC for diagnosticada precocemente, e as medidas nefro e cardioprotetoras implementadas imediatamente.<sup>10</sup>

Conforme ensaios clínicos randomizados de grande porte e revisões sistemáticas em pacientes de alto risco cardiovascular, o benefício de fármacos, como as estatinas, estende-se mesmo àqueles com níveis de colesterol normais. Até o presente, a redução do LDL-C por inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A (HMG CoA) redutase ou estatinas permanece sendo a terapia mais validada por estudos clínicos para reduzir a incidência de eventos cardiovasculares (CVs).<sup>11,12</sup> Os antiplaquetários são capazes de reduzir eventos CVs maiores, mesmo em indivíduos sem manifestações clínicas de aterosclerose, e diversos anti-hipertensivos, particularmente os Inibidores da Enzima conversora de Angiotensina (IECA), apresentam potencial para redução de eventos cardiovasculares, até em pacientes sem critérios diagnósticos para HAS. Adicionalmente, intervenções não farmacológicas, como dietas cardioprotetoras, cessação do tabagismo e atividade física, apesar dos dados serem menos robustos do que de estudos com terapia farmacológica, também estão associadas à redução de desfechos clinicamente relevantes.<sup>11</sup>

## OBJETIVOS

Avaliar, em populações de alto risco cardiovascular, a prática clínica vigente na prescrição das intervenções farmacológicas baseadas em evidência, definidas como uso simultâneo de antiplaquetários, estatina, IECA e betabloqueador.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Metodologia proposta

Trata-se de estudo observacional, transversal e descritivo

desenvolvido entre os pacientes atendidos nos ambulatórios de cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC/UFC), no período de abril de 2014 a maio de 2015. A população engloba 975 indivíduos de alto risco cardiovascular proveniente de diversas cidades do estado do Ceará, definindo-se como critérios de alto risco aqueles indivíduos que apresentem pelo menos um dos seguintes: doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular, doença vascular periférica, diabetes tipo 1 ou 2, doença renal crônica. Foram também considerados como alto risco cardiovascular aqueles que apresentassem pelo menos três fatores de risco para doença aterosclerótica entre os seguintes: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, idade acima de 70 anos, história familiar de DAC.

Os dados foram coletados de prontuários eletrônicos do Hospital Universitário Walter Cantídio e apresentados em média e desvio padrão ou frequências, quando apropriados. Foram analisadas as seguintes variáveis: faixa etária prevalente, sexo, raça, pressão arterial, fatores de risco cardiovasculares

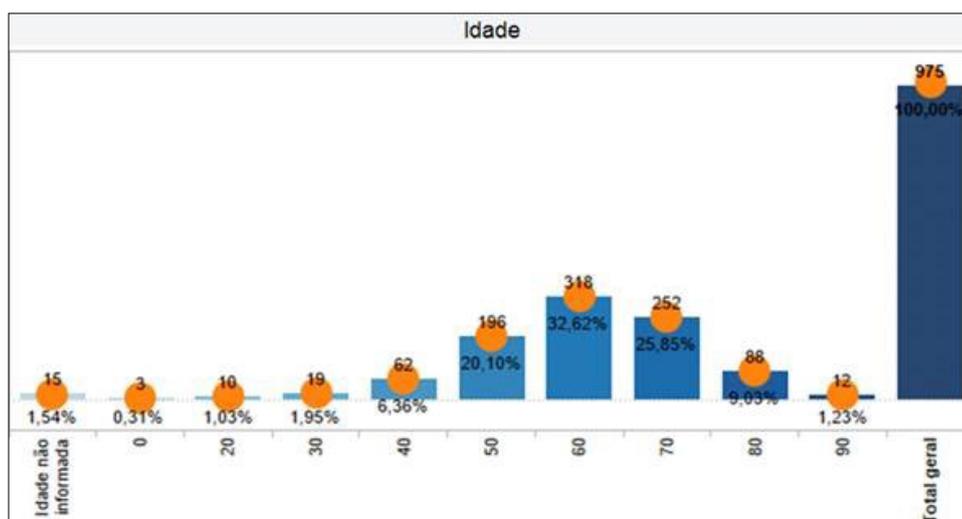
prevalentes (diabetes mellitus, doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, doença vascular periférica, doença renal crônica e pacientes que apresentassem pelo menos três dos fatores de risco para doença aterosclerótica listados a seguir: hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia, idade acima de 70 anos, história familiar de DAC). Os dados foram analisados através do programa Tableau. Trabalho aprovado pelo comitê de ética. Número do parecer: 1.513.492.

## RESULTADOS

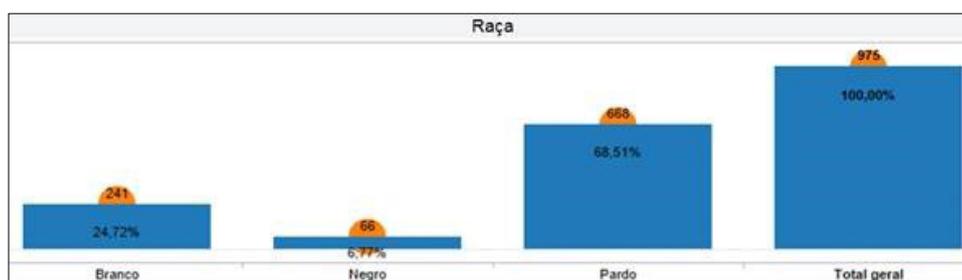
Foram selecionados 833 pacientes do ambulatório de HAS (Hipertensão Arterial Sistêmica), correspondente a 85,4% do total, e 142 pacientes do ambulatório de DAC- Doença Arterial Coronariana, representando 14,6% dessa amostra.

As características sociodemográficas estão contempladas nos Gráficos 1 e 2, de onde se pode extrair as seguintes informações:

**Gráfico 1.** Idade dos pacientes de alto risco cardiovascular - Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, 2014-2015.



**Gráfico 2.** Raça dos pacientes de alto risco cardiovascular - Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, 2014-2015.



1) a faixa etária prevalente dos pacientes dos ambulatórios de HAS e DAC situou-se entre 50 e 70 anos de idade, respondendo por 78,6% dos casos, ressaltando, porém, que a preponderância se encontra na faixa etária de 60 anos, que responde por 32,6% dos pacientes acometidos por HAS e ou

DAC (Gráfico 1). A média de idade calculada foi de 64,8 anos com um desvio padrão de 12,6 anos.

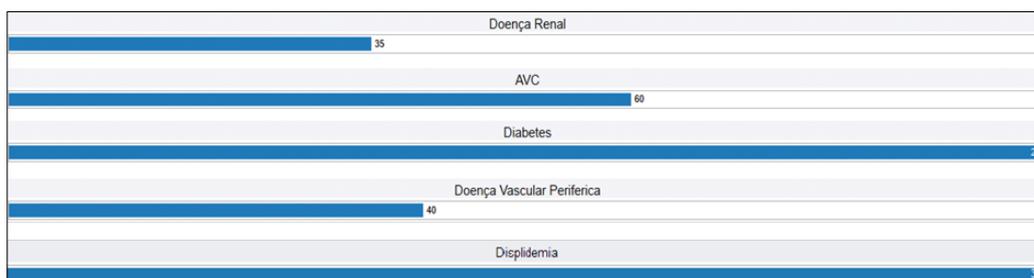
2) 64,7% eram do sexo feminino; 3) 68,5% eram de cor parda e 24,7% da raça branca (Gráfico 2). Hipertensão arterial

sistêmica com 833 pacientes, dislipidemia com 399 e diabetes mellitus com 278 (Gráfico 3) constituíram os principais fatores de risco cardiovasculares.

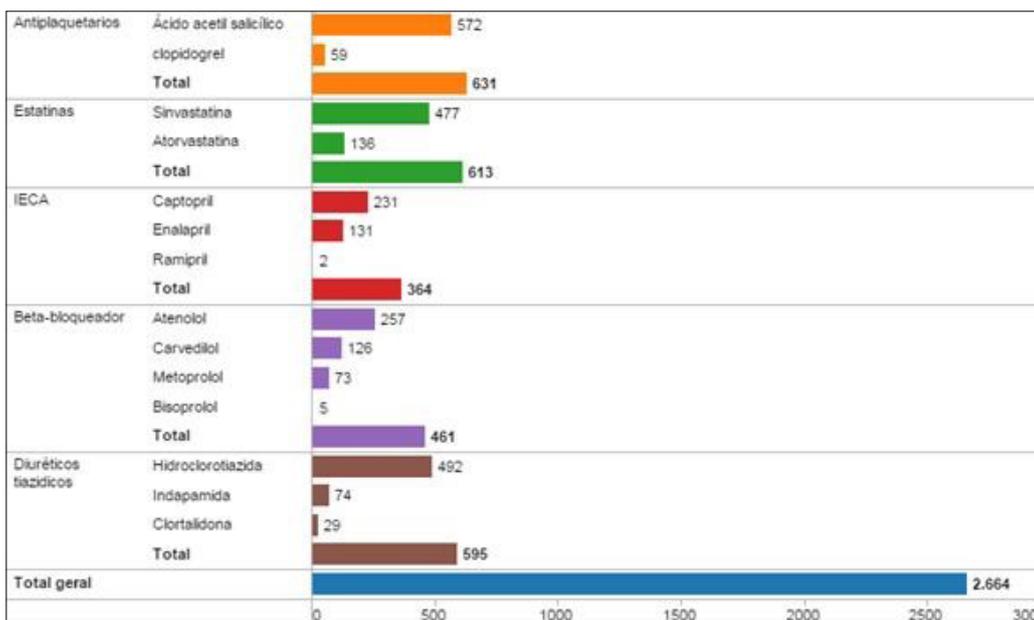
Da amostra em análise, 631 pacientes (64,7%) foram medicados com antiplaquetários, com amplo predomínio de uso do ácido acetilsalicílico; 613 (62,9%) com estatinas, principalmente a sinvastatina; 364 (37,3%) com IECA, destacando-se o captopril; 461 (47,2%) usaram betabloqueadores, principalmente atenolol, seguido do carvedilol; 595 (61%) usaram diuréticos tiazídicos,

com destaque para a hidroclorotiazida (Gráfico 4). A utilização simultânea de antiplaquetários, estatinas, IECA e betabloqueadores foi constatada em 65 pacientes (Tabela 1), com predominância de uso (40 pacientes) entre os pacientes portadores de DAC, em comparação a outras categorias de alto risco cardiovascular (AVC, diabetes, doença vascular periférica e doença renal). Nenhum paciente com doença vascular periférica (DVP) se encontrava em uso da terapia otimizada, já que nesta é também contemplada o uso de betabloqueadores, que dependendo da gravidade da doença, está contraindicado nesta população.

**Gráfico 3.** Prevalência de fatores de alto risco cardiovascular e de dislipidemia - Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, 2014-2015.



**Gráfico 4.** Grupos de medicamentos com seu uso de forma isolada nos pacientes de alto risco cardiovascular - Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, 2014-2015.



**Tabela 1.** Fármacos em uso em prescrições para patologias de alto risco cardiovascular - Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, 2014-2015.

	Estatina + antiplaquetário	Est + antiplaq + IECA	Est + antiplaq + IECA + B-b
DAC	184 (54%)	55 (16%)	40 (11%)
DM	144 (52%)	50 (18%)	19 (6,8%)
AVC	24 (40%)	11 (18%)	5 (8,3%)
Doença vascular periférica	20 (50%)	7 (17,5%)	0
Doença renal	8 (22,8%)	3 (8,5%)	1 (2,8%)
<b>TOTAL</b>	<b>338</b>	<b>126</b>	<b>65</b>

Confrontado com as metas determinadas por diretrizes da American Heart Association (AHA), o estudo evidenciou que, dos pacientes identificados com HAS e ou DAC, 630 (64,6%) apresentavam pressão arterial (PA) sob controle ( $PA \leq 140/90$  mmHg) e 345 (35,4%) mantinham pressão arterial acima da meta estabelecida tendo como base uma única aferição da pressão arterial.

Entre os pacientes com PA sob controle, foi observado uma média de 120,4 x 77 mmHg. Entre os pacientes com PA não controlada, foi observada uma média de 155,9 x 84,2 mmHg.

Pode ser observado ainda que foi obtido um melhor controle da PA entre os portadores de DAC (53%), seguido pelos pacientes portadores de DM (43,3%) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Pressão Arterial controlada e não controlada em pacientes de alto risco cardiovascular - Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, 2014-2015.

Doenças	Pressão arterial	
	PC	PNC
DAC	181 (53%)	98 (28,9%)
DM	123 (43,3%)	90 (32%)
AVC	20 (33,3%)	20 (33,3%)
Doença vascular periférica	16 (40%)	11 (27,5%)
Doença renal	05 (13,8%)	07 (19,5%)

PC: pressão controlada; PNC: pressão não controlada.

## DISCUSSÃO

A faixa etária prevalente entre os pacientes diagnosticados com HAS e DAC situou-se entre 50 e 70 anos de idade e é semelhante ao de outros estudos.<sup>6,13</sup>

Hipertensão e doença arterial coronariana prevaleceram no sexo feminino (64,7%), entrando em discordância com revisão sistemática quantitativa de 2003 a 2008, de 44 estudos em 35 países, que revelou uma prevalência global de 37,8% em homens e 32,1% em mulheres. Tal discrepância pode ser explicada pela maior procura do gênero feminino pelos serviços de saúde.<sup>14</sup>

A maioria dos pacientes era de cor parda (68,5%), seguidos por brancos (24,7%) e negros (6,8%). Lessa e Fonseca, estudando as diferenças raciais no controle da HAS e adesão ao tratamento, verificaram que a frequência de adesão a consultas e tratamento foi significativamente menor em pacientes negros (19,7%), em relação aos pardos (33%) e brancos (53,6%).<sup>15</sup> Deve ser levado em consideração que a classificação racial foi julgada pelo examinador e, portanto, pode explicar a discordância entre os resultados dos dois estudos.

Os fatores de risco mais prevalentes na população estudada foram HAS e dislipidemia, o que condiz com a literatura. O estudo multicêntrico REACH, por exemplo, encontrou prevalência de 81,3% para HAS e 70,5% para dislipidemia.

O estudo REACT, por sua vez, reportou prevalência de 92,1% para HAS e 75,3% para dislipidemia.<sup>11,16</sup>

No que se refere à prescrição de terapias farmacológicas baseadas em evidências, o estudo em questão evidencia que o uso de antiagregantes plaquetários (64,7%) e estatinas (62,9%) se aproxima ao de países desenvolvidos.<sup>17</sup> Tais dados são também semelhantes aos encontrados em outros estudos, como o do REACT que evidenciou taxas de prescrição de 78,3%; 72,6% e 53% para antiagregantes plaquetários, estatinas e IECA, respectivamente; e o estudo REACH, que constatou uso de 69%; 72,6% e 43,3% para as medicações referidas acima.<sup>11,16</sup>

Estudos clínicos demonstraram que a detecção, o tratamento e o controle da HAS são fundamentais para a redução dos eventos cardiovasculares.<sup>1</sup> O presente estudo revelou que a maior parcela da população analisada apresentava valores de PA inferiores a 140/90mmHg (64,6%); entretanto, 14 estudos populacionais, realizados nos últimos quinze anos com 14.783 indivíduos ( $PA < 140/90$  mmHg) no Brasil, revelaram baixos níveis de controle da PA (19,6%).<sup>18,19</sup> Não houve diferença significativa no controle da hipertensão arterial entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. Entre os homens, o controle da hipertensão arterial se situou em 9,8% em países em desenvolvimento e 10,8% em países desenvolvidos. Entre as mulheres esse controle se situou em 16,2% em países em desenvolvimento e 17,3% em países desenvolvidos.<sup>14</sup> Dados ainda inferiores aos obtidos nos estudos populacionais brasileiros e ao do presente trabalho.

Em *hypertension-treatment protocol at Kaiser Permanent Northern California*, o uso de assistentes médicos treinados e visitas monitorizadas estendidas aumentou a proporção de pacientes nos quais a hipertensão foi controlada, passando de 44% para 87% dos pacientes acompanhados, durante um período de 10 anos de seguimento.<sup>20</sup>

Esses dados mostram que os esforços dos profissionais de saúde, em conjunto com as sociedades científicas e agências governamentais, são fundamentais para se atingir metas aceitáveis de tratamento e controle da HAS.<sup>1</sup>

A situação exposta evidencia a necessidade de se reduzir os níveis pressóricos nesta população de risco. Talvez o baixo nível socioeconômico dos pacientes avaliados seja um fator que limite a obtenção de um controle adequado da pressão arterial, apesar de uma parcela importante da população objeto deste estudo receber medicação gratuitamente do Estado. Este fato sugere ou uma falta de aderência ao tratamento ou um descuido dos médicos, em relação ao controle dos níveis pressóricos. Existe uma clara necessidade de se melhorar a abordagem dos pacientes com alto risco para um evento cardiovascular, já que a terapêutica otimizada à base do uso associado de estatinas, betabloqueadores, antiagregantes plaquetários e IECA encontra-se bastante reduzida na população estudada, bem como o uso isolado de tais medicações, reforçando a importância de desenvolvimento de programas de melhoria da prática clínica, através da interação de diversos determinantes, tais como: capacitação

dos profissionais de saúde, pesquisas envolvendo um maior contingente populacional e em diversos centros pelo Brasil, maior compromisso das agências governamentais referente a recursos materiais e humanos.

Algumas limitações do presente estudo que merecem atenção consistem na aferição da pressão arterial (PA) durante as visitas ao consultório, que consistiu em uma medida isolada de pressão arterial sendo esse o único dado usado como critério de controle ou não da PA; os dados foram obtidos a partir de prontuários eletrônicos e, portanto, dispomos apenas

## REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 Supl.1):1-51.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20.
3. Victor RG. *Braunwald Tratado de doenças cardiovasculares.* Rio de Janeiro:Elsevier; 2013. Parte VI, Capítulo 45, Hipertensão sistêmica: mecanismos e diagnóstico;p. 954.
4. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Wolski KE, Nicholls SJ, Balog C, et al. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(4):833-8.
5. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2007;115(21):2761-88.
6. Pereira JL, Sakae TM, Machado MC, Castro CM. Escore TIMI no infarto agudo do miocárdio conforme níveis de estratificação de prognóstico. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(2):105-12.
7. Andrade P. *Tratado de cardiologia SOCESP.* São Paulo: Manole; 2005. Seção5, Capítulo 1, Epidemiologia da hipertensão arterial no Brasil; p. 397-403.
8. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas.* 6. ed. Belgium: IDF; 2013
9. Sociedade Brasileira de diabetes. *Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2013-2014.* São Paulo: AC farmacêutica; 2014.
10. Sociedade Brasileira de Nefrologia; Sociedade Brasileira de Urologia; Sociedade Brasileira de Pediatria; Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. *Doença renal crônica (pré-terapia renal substitutiva): diagnóstico - projeto diretrizes 2011.* [Acesso em: 16 out 2015]. Disponível em: [https://diretrizes.amb.org.br/\\_BibliotecaAntiga/doenca\\_renal\\_cronica\\_pre\\_terapia\\_renal\\_substitutiva\\_diagnostico.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/doenca_renal_cronica_pre_terapia_renal_substitutiva_diagnostico.pdf)
11. Berwanger O, Mattos LA, Martin JF, Lopes RD, Figueiredo EL, Magnoni D, et al. Prescrição de terapias baseadas em evidências para pacientes de alto risco cardiovascular: estudo REACT. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(3):212-20.
12. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afune A Neto, Souza AD, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(supl 1):1-18.
13. Zornoff LA, Paiva SA, Assalin VM, Pola PM, Becker LE, Okoshi MP, et al. Perfil clínico, preditores de mortalidade e tratamento de pacientes após infarto agudo do miocárdio, em hospital terciário universitário. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(4):396-405.
14. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertension.* 2009;27(5):963-75.
15. Pierin AM, Nobre F Jr. *Risco cardiovascular global – da teoria à prática.* São Paulo: Lemos editorial; 2000.
16. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010;304(12):1350-7.
17. Mendis S, Abegunde D, Yusuf S, Ebrahim S, Shaper G, Ghannem H, et al. WHO study on prevention of recurrences of myocardial infarction and stroke (WHO-PREMISE). *Bull World Health Organ.* 2005;83(11):820-9.
18. Rosário TM, Scala LC, França GV, Pereira MR, Jardim PC. Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres, MT. *Arq Bras Card.* 2009;93(6):672-8.
19. Jardim PC, Peixoto MR, Monego E, Moreira H, Vitorino PV, Souza WS, et al. Hipertensão arterial e alguns fatores de risco em uma capital brasileira. *Arq Bras Card.* 2007;88(4):452-7.
20. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, Sidney S, Go AS. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA.* 2013;310:699-705.

### Como citar:

Freire JG, Silva RP. Avaliação da terapêutica em pacientes de alto risco cardiovascular. *Rev Med UFC.* 2019 out-dez;59(4):56-61.

# Doença de Crohn: aspectos do tratamento na atualidade

## Crohn's disease: aspects of current treatment

Gabriel Fernandes de Sousa<sup>1</sup>. Keli Camila Vidal Grochoski<sup>1</sup>. Rayanir de Freitas Marinho<sup>1</sup>. Matheus Fragoso Vieira<sup>1</sup>. Rafael Gonzaga Nahoum<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** Desvelar a produção científica mais recente a respeito da terapêutica utilizada no tratamento da doença de Crohn (DC). **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura em que se realizou a busca das publicações na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foi utilizada a base de dados MEDLINE, através de estudos disponíveis para visualização em revistas de gastroenterologia publicadas entre 2012 e 2016, totalizando 33 artigos. **Resultados:** Dentre os artigos analisados, 81,8% abordaram a terapia farmacológica, que consiste principalmente em esteroides e imunossuppressores e, nos pacientes não responsivos, compostos biológicos como anti-TNF alfa. O adalimumabe apresentou mais efeitos adversos do que o infliximabe. As tiopurinas têm sido associadas à acometimentos hepáticos. A nutrição parenteral total mostrou-se importante, sendo recomendada para pacientes com DC moderada a grave e a nutrição enteral exclusiva para tratamento de primeira linha em crianças com DC. Mostrou-se uma necessidade decrescente de cirurgia após o uso de imunomoduladores. O transplante de microbiota fecal foi relatado como uma terapia alternativa em casos de DC refratária complicada. **Conclusões:** Observou-se a prevalência de estudos acerca da terapia farmacológica e a necessidade da realização de novos estudos sobre as opções terapêuticas da DC, principalmente no que diz respeito à terapia não farmacológica.

**Palavras-chave:** Doença de Crohn. Tratamento. Gastroenterologia.

### ABSTRACT

**Objective:** To uncover the most recent scientific production regarding the therapy used in the treatment of Crohn's disease (CD). **Methods:** This is an integrative review of the literature which the search was carried out in the publications of the Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). The MEDLINE database was used through studies available for viewing in gastroenterology journals published between 2012 and 2016, totaling 33 articles. **Results:** Among the analyzed articles, 81,8% addressed pharmacological therapy, which consists mainly of steroids and immunosuppressants and, in nonresponsive patients, biological compounds such as anti-TNF alpha. Adalimumab had more adverse effects than infliximab. Thiopurines have been associated with hepatic impairment. Total parenteral nutrition has shown to be important and is recommended for patients with moderate to severe CD and exclusive enteral nutrition for first-line treatment in children with CD. There has been a decreasing need for surgery after the use of immunomodulators. Fecal microbiota transplantation has been reported as an alternative therapy in cases of complicated refractory CD. **Conclusions:** The prevalence of studies on pharmacological therapy and the need for new studies on the therapeutic options of CD, especially with regard to non-pharmacological therapy, were observed.

**Keywords:** Crohn Disease. Therapeutics. Gastroenterology.

**Autor correspondente:** Gabriel Fernandes de Sousa, Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, BR 230 – Km 09, Intermare, Cabedelo, Paraíba, Brasil. CEP: 58106-402. Telefone: +55 83 3248-1035. E-mail: gabrielfernanddes@hotmail.com

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

Recebido em: 15 Ago 2018; Revisado em: 20 Mar 2019; Aceito em: 20 Mar 2019.

## INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), como a doença de Crohn (DC), são condições inflamatórias crônicas<sup>1-4</sup> e recidivantes do intestino de etiologia desconhecida,<sup>1-3</sup> associando-se a uma morbidade significativa.<sup>4</sup> A DC ocorre principalmente em adultos, porém, 7% a 20% dos casos são diagnosticados na infância, sendo frequentemente descrita como mais grave e agressiva nas crianças do que nos adultos.<sup>5</sup>

Na DC, a inflamação pode envolver qualquer parte do trato digestivo, desde a cavidade oral até o ânus, sem solução de continuidade, podendo afetar todas as camadas da mucosa.<sup>2</sup> A visão mais aceita sobre a fisiopatogenia da DII é que surge a partir de uma perda de tolerância a bactérias entéricas devido à genética e fatores ambientais, associadas a um comprometimento da função da barreira epitelial do intestino,<sup>1</sup> ocorrendo em hospedeiros geneticamente susceptíveis mediante desencadeamento de influências ambientais.<sup>2</sup>

As opções de tratamento para a DC têm se expandido ao longo dos últimos vinte anos com o surgimento dos anti fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ) e anticorpos anti-integrina. Entretanto, uma proporção significativa de pacientes com DC não responde aos medicamentos existentes. Há também uma necessidade não atendida de novos medicamentos para a doença de Crohn com mecanismos exclusivos de ação. Entretanto, com avanços significativos no entendimento da patogênese da DC, um número crescente de drogas candidatas tem surgido.<sup>3</sup>

As terapias biológicas com agentes que neutralizam o fator de necrose tumoral têm revolucionado o tratamento das doenças inflamatórias crônicas. No entanto, a capacidade de resposta é de difícil previsão, podendo haver diferenças na eficácia e modo de ação diferente entre os agentes.<sup>5</sup> A cirurgia é frequentemente recomendada na falha do tratamento medicamentoso ou quando há retardo de crescimento em pacientes pediátricos com doença localizada. Historicamente, 50% a 90% de pacientes adultos com DC necessitam de ressecção do intestino em algum momento.<sup>6</sup>

Atualmente, tem surgido um crescente número de medicamentos disponíveis no mercado, constituindo uma ampla diversidade terapêutica. No entanto, foi observado que há uma escassez de estudos que reúnam os aspectos terapêuticos dessa patologia, como as interações, efeitos colaterais e contraindicações das drogas utilizadas na atualidade, bem como a uso da terapia não farmacológica, justificando-se a necessidade desse estudo. O presente estudo tem como objetivo desvelar a produção científica mais recente a respeito da terapêutica utilizada no tratamento da doença de Crohn.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica.<sup>7</sup> Esse método de pesquisa permite a síntese de múltiplos estudos publicados e

possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo.<sup>8</sup> Portanto, a revisão integrativa tem sido apontada como uma ferramenta ímpar no campo da saúde, pois sintetiza as pesquisas disponíveis sobre determinada temática e direciona a prática fundamentando-se em conhecimento científico.<sup>9</sup>

Para guiar esta pesquisa, formulou-se a questão sobre o que foi produzido na literatura a respeito do tratamento da Doença de Crohn. Realizou-se em setembro de 2016 a busca das publicações na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foi utilizado o cruzamento dos descritores “*Crohn’s disease OR Crohn*”; “*Crohn’s disease AND Treatment*”; “*Crohn AND Treatment*”, sendo inicialmente encontrados 10.946 artigos.

Como critérios de inclusão foram selecionados os seguintes filtros: Texto completo disponível *online*; na Base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE); cujo assunto principal fosse: Doença de Crohn, Anticorpos Monoclonais, Anti-Inflamatórios, Imunossupressores, Fator de Necrose Tumoral alfa, Fármacos Gastrointestinais, Anticorpos monoclonais Humanizados, Azatioprina, Anti-Inflamatórios não esteroides. De acordo com o tipo de estudo foram selecionados: Relato de Casos, Estudo de Coorte, Estudo de Casos e Controles; nos Limites: Humanos, Masculino, Feminino, Adulto, Meia-Idade, Adolescente, Idoso, Criança, Criança pré-escolar, Gravidez, Lactente, Recém-nascido; cujo idioma fosse Inglês e Português; cujo Assunto da Revista fosse Gastroenterologia; publicados nos anos de 2012 a 2016.

Após a avaliação dos resumos, foram selecionadas para o estudo as pesquisas disponíveis para a visualização que abordassem exclusivamente o tratamento da doença de Crohn, totalizando 33 artigos.

## RESULTADOS

Ao final da análise, resultou um total de 33 artigos que se enquadravam aos critérios de inclusão, os quais estão apresentados no Quadro 1, sendo 20 estudos de coorte (60,6%), 10 relatos de caso (30,3%), 02 revisões sistemáticas associadas a metanálise (6%) e 01 relato de caso e revisão de literatura (3%). Tendo sido separados os eixos temáticos em dois grandes grupos: Terapia Farmacológica e Terapia Não Farmacológica da DC, na qual foram analisadas as questões a respeito desses grupos, sendo visto que não há uma terapia ao mesmo tempo adequada e segura para os pacientes.

Dos 33 artigos analisados, 12 foram do ano de 2012 (36,4%), 08 de 2013 (24,2%), 08 de 2014 (24,2%), 03 de 2015 (9,1%) e 02 de 2016 (6,1%), sendo percebida uma carência de artigos acerca do tema nos anos de 2015 e 2016, que juntos somaram apenas 15,2% dos artigos. Os tipos de estudo mais frequentes foram Estudo de Coorte e Relato de Caso, que somaram 90,9%. Dentre os artigos, 27 tiveram como enfoque principal a terapia farmacológica (81,8%) e apenas 06 deles abordaram a não farmacológica (18,2%).

**Quadro 1.** Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo título, tipo de estudo, periódicos, enfoque e ano de publicação.

Título	Tipo de estudo	Periódico	Enfoque	Ano
A case of opportunistic skin infection with <i>Mycobacterium marinum</i> during adalimumab treatment in a patient with Crohn's disease.	Relato de Caso	J Crohns Colitis	Terapia Farmacológica	2013
A prospective cohort study to determine the relationship between serum infliximab concentration and efficacy in patients with luminal Crohn's disease.	Estudo de Coorte	Aliment Pharmacol Ther	Terapia Farmacológica	2014
A retrospective study showing maintenance treatment options for pediatric CD in the first year following diagnosis after induction of remission with EEN: supplemental enteral nutrition is better than nothing!	Estudo de Coorte	BMC Gastroenterol	Terapia Não Farmacológica	2014
Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ agents.	Estudo de Coorte	Clin Gastroenterol Hepatol	Terapia Farmacológica	2013
Adalimumab dose escalation is effective for managing secondary loss of response in Crohn's disease.	Estudo de Coorte	Aliment Pharmacol Ther	Terapia Farmacológica	2014
Adalimumab-induced interstitial pneumonia in a patient with Crohn's disease.	Relato de Caso	World J Gastroenterol	Terapia Farmacológica	2015
Adjuvant use of antibiotics with corticosteroids in inflammatory bowel disease exacerbations requiring hospitalisation: a retrospective cohort study and meta-analysis.	Estudo de Coorte	Aliment Pharmacol	Terapia Farmacológica	2016
Anti-TNF $\alpha$ therapy early improves hemodynamics in local intestinal and extraintestinal circulations in active Crohn's disease.	Estudo de Coorte	J Crohns Colitis	Terapia Farmacológica	2013
Anti-TNF therapy induced immune neutropenia in Crohns disease- report of 2 cases and review of literature.	Relato de Caso e Revisão de Literatura	J Crohns Colitis	Terapia Farmacológica	2012
Changes in inflammation and quality of life after a single dose of infliximab during on-going treatment: Differences between patients with and without IBD symptoms at time of administration.	Estudo de Coorte	J Pediatr Gastroenterol Nutr	Terapia Farmacológica	2012
Changes of faecal microbiota in patients with Crohn's disease treated with an elemental diet and total parenteral nutrition.	Estudo de Coorte	Dig Liver Dis	Terapia Não Farmacológica	2012
Clinical experience with infliximab and adalimumab in a single-center cohort of patients with Crohn's disease.	Estudo de Coorte	Scand J Gastroenterol	Terapia Farmacológica	2012
Comparative Effectiveness of Infliximab and Adalimumab for Crohn's Disease.	Estudo de Coorte	Clin Gastroenterol Hepatol	Terapia Farmacológica	2014
Correlations between skin lesions induced by anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ and selected cytokines in Crohn's disease patients.	Estudo de Coorte	World J Gastroenterol	Terapia Farmacológica	2014
Does active Crohn's disease have decreased intestinal antioxidant capacity?	Estudo de Coorte	J Crohns Colitis	Terapia Não Farmacológica	2013
Effect of exclusive enteral nutrition on gut microflora function in children with Crohn's disease.	Estudo de Coorte	Scand J Gastroenterol	Terapia Não Farmacológica	2012
Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease.	Estudo de Coorte	World J Gastroenterol	Terapia Farmacológica	2012
Efficacy and tolerability of methotrexate therapy for refractory Crohn's disease: a large single-centre experience.	Estudo de Coorte	Aliment Pharmacol Ther	Terapia Farmacológica	2012
Efficacy of Early Immunomodulator Therapy on the Outcomes of Crohn's Disease.	Estudo de Coorte	BMC Gastroenterol	Terapia Farmacológica	2014

Continua.

Conclusão.

**Quadro 1.** Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa, segundo título, tipo de estudo, periódicos, enfoque e ano de publicação.

Título	Tipo de estudo	Periódico	Enfoque	Ano
Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease.	Relato de Caso	World J Gastroenterol	Terapia Não Farmacológica	2013
Life-threatening disseminated tuberculosis as a complication of treatment by infliximab for Crohn's disease: report of two cases, including cerebral tuberculomas and miliary tuberculosis.	Relato de Caso	J Crohns Colitis	Terapia Farmacológica	2012
Lymphomatoid granulomatosis associated with azathioprine therapy in Crohn disease.	Relato de Caso	BMC Gastroenterol	Terapia Farmacológica	2014
Mercaptopurine-induced hepatportal sclerosis in a patient with Crohn's disease.	Relato de Caso	J Crohns Colitis	Terapia Farmacológica	2013
Pneumocystosis in a patient with Crohn's disease treated with combination therapy with adalimumab.	Relato de Caso	J Crohns Colitis	Terapia Farmacológica	2012
Pre-clinical Crohn's disease: diagnosis, treatment and six year follow-up.	Relato de Caso	J Crohns Colitis	Terapia Farmacológica	2014
Predictors of dose escalation of adalimumab in a prospective cohort of Crohn's disease patients.	Estudo de Coorte	Aliment Pharmacol Ther	Terapia Farmacológica	2012
Prospective Evaluation of the Achievement of Mucosal Healing with Anti-TNF- $\alpha$ Therapy in a Paediatric Crohn's Disease Cohort.	Estudo de Coorte	J Crohns Colitis	Terapia Farmacológica	2016
Reversible Henoch-Schönlein purpura complicating adalimumab therapy.	Relato de Caso	J Crohns Colitis	Terapia Farmacológica	2012
Severe adalimumab-induced thrombocytopenia in a patient with Crohn's disease.	Relato de Caso	J Crohns Colitis	Terapia Farmacológica	2012
Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era.	Estudo de Coorte	Aliment Pharmacol Ther	Terapia Farmacológica	2013
Successful Mercaptopurine Usage despite Azathioprine-Induced Pancreatitis in Paediatric Crohn's Disease.	Relato de Caso	J Crohns Colitis	Terapia Farmacológica	2015
Surgery and postoperative recurrence in children with Crohn disease.	Estudo de Coorte	J Pediatr Gastroenterol Nutr	Terapia Não Farmacológica	2015
The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis.	Revisão Sistemática e Metanálise	J Crohns Colitis	Terapia Farmacológica	2013

## DISCUSSÃO

### Terapia farmacológica

Os pacientes com doença de Crohn necessitarão de medicamentos anti-inflamatórios durante décadas. O seu tratamento é baseado em esteroides e imunossuppressores, mas em pacientes não responsivos, em compostos biológicos, como os anti-TNF- $\alpha$  e anticorpos.<sup>10,11</sup>

Os medicamentos anti-TNF são usados para indução e manutenção da remissão em pacientes com DC.<sup>12</sup> Na doença de Crohn ativa, a primeira administração de anti-TNF rapidamente normaliza os marcadores inflamatórios do plasma e o fluxo sanguíneo nas artérias mesentéricas e retrobulbares,

concomitantemente, sem afetar a pressão arterial e função endotelial.<sup>13</sup>

As lesões cutâneas em pacientes com DC, durante a terapia biológica, podem resultar, de forma significativa, no aumento das concentrações de algumas interleucinas (IL), como IL-17A e IL-23, que são fortemente associados com as vias imunitárias TNF- $\alpha$ /Th1.<sup>14</sup>

Além disso, essas drogas apresentam diversos efeitos secundários, que são causados por um decréscimo na resposta inflamatória, o que leva ao aumento da susceptibilidade a infecções oportunistas,<sup>10,15</sup> tais como infecções por fungos,<sup>15,16</sup> especialmente a reativação com *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>15,16</sup> Devido a isto, o rastreio da tuberculose e, eventualmente,

quimioterapia preventiva, deve tornar-se o padrão de cuidado para indivíduos submetidos a terapias  $\alpha$ -antagonistas.<sup>16</sup>

As infecções por micobactérias atípicas, tais como *Mycobacterium marinum*, são raras,<sup>15</sup> bem como a trombocitopenia.<sup>12</sup> A infecção por *M. marinum* tende a ter um curso difícil e prolongado, devido ao diagnóstico tardio, sendo indicada a descontinuação da terapia com anti-TNF.<sup>15</sup> Vale salientar que os agentes anti-TNF podem produzir agranulocitose auto-imune, pois eles podem desencadear a produção de anticorpos de granulócitos.<sup>17</sup>

Há vários relatos de doença pulmonar induzida por anti fator de necrose tumoral, especialmente em pacientes com doenças reumatológicas. Embora os distúrbios pulmonares possam ser uma manifestação extra-intestinal da doença inflamatória do intestino, a terapia biológica também pode ser uma causa da lesão pulmonar.<sup>1</sup>

A lesão pulmonar secundária à terapia anti-TNF deve, após a exclusão de outras etiologias, ser considerada em pacientes que têm uma associação temporal entre o início dos sintomas respiratórios e a exposição a estas drogas. Um padrão compatível na biópsia e a melhora clínica após a descontinuação da droga anti-TNF apoiam fortemente o diagnóstico.<sup>1</sup> Ademais, foi visto que os fumantes com doença de Crohn possuem um curso mais grave da doença, com aumento das necessidades terapêuticas, quando comparado com os não-fumantes.<sup>18</sup>

Os anticorpos contra o fator de necrose tumoral- $\alpha$  são amplamente utilizados no tratamento da doença de Crohn. O infliximabe (IFX) e adalimumabe (ADA) são os medicamentos anti-TNF mais comumente utilizados para DC. Foi observada eficácia semelhante de infliximabe e adalimumabe para essa doença.<sup>19</sup>

O ADA é uma droga anti-TNF utilizada para induzir e manter a remissão em pacientes com doenças mediadas pelo sistema imunológico, tais como a doença de Crohn.<sup>1</sup>

A eficácia do adalimumabe na manutenção da remissão em pacientes com doença de Crohn pode diminuir ao longo do tempo, levando à perda secundária de resposta, a qual muitas vezes é conduzida com o aumento da dose.<sup>20,21</sup> Esse ajuste da dose é eficaz para recapturar a resposta sintomática após a perda secundária de resposta, porém, mais da metade desses pacientes acabará tendo uma perda terciária de resposta.<sup>20</sup> Ademais, índice de massa corporal (IMC) alto e falha na resposta secundária ao tratamento com IFX são fatores preditivos para um aumento da dose durante o tratamento com adalimumabe.<sup>21</sup>

A mudança do ADA para IFX pode ser útil em pacientes que desenvolvem efeitos adversos ou perda de resposta. No entanto, o benefício do infliximabe em não responsivos primários não foi estabelecido.<sup>22</sup>

O IFX é usado cada vez mais como terapia de manutenção das DII.<sup>23</sup> As concentrações do fármaco abaixo de 3 ng/mL podem aumentar a probabilidade de sintomas e inflamação.<sup>24</sup>

Uma única dose de infliximabe resulta na diminuição da proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade, uma melhoria que é particularmente conhecida entre os indivíduos que são sintomáticos no momento do tratamento. Embora sejam necessários estudos randomizados, estes dados observacionais podem auxiliar os médicos, pacientes e famílias a respeito das expectativas sobre a época e a extensão dessas mudanças após dose única desse medicamento.<sup>23</sup>

Segundo Rosenfeld, Qian e Bressler (2013), o IFX pode ser seguro para ser utilizado no pré-operatório, sem aumentar o risco de complicações pós-operatórias para pacientes com doença de Crohn submetidos à cirurgia abdominal.<sup>25</sup> Marques et al (2012) ressaltam que o infliximabe pode ser usado com segurança em doentes com Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) relacionada ao ADA.<sup>26</sup>

O adalimumabe, embora seja teoricamente menos relacionado às reações imunomediadas, ainda pode apresentar efeitos adversos que devem ser observados pelos médicos.<sup>26</sup> Poucos casos de toxicidade pulmonar induzida por ADA têm sido relatados e a maioria deles são em pacientes com doenças reumatológicas.<sup>1</sup>

A eficácia de IFX e ADA parece aumentar quando administrados com terapia imunomoduladora, embora seja de forma mais significativa no IFX.<sup>27</sup> Nuti et al (2016) mostraram que a terapia biológica com infliximabe e adalimumabe é eficaz no alcance da manutenção da cicatrização da mucosa, melhorando acentuadamente lesões da mucosa em pacientes com DC pediátricos.<sup>28</sup> Sorrentino et al (2014) concluíram que o infliximabe pareceu capaz de induzir essa cura da mucosa, no entanto, a DC reapareceu meses após a medicação ser cessada.<sup>29</sup>

Em um estudo de coorte, percebeu-se que a combinação de produtos biológicos e imunomoduladores foi mais eficaz do que a monoterapia biológica na melhoria das lesões nas mucosas, porém, a terapia de combinação não influenciou significativamente no resultado dos doentes e na duração da doença.<sup>28</sup>

Kwak et al (2014) afirmam que a terapêutica imunomoduladora inicial é mais eficaz do que a terapia convencional em induzir a remissão, mas não na prevenção da recaída. Um importante exame utilizado é a PCR, sendo um indicador significativo de recaída.<sup>30</sup>

Já o metotrexato, segundo Soares et al (2012), é eficaz na indução da remissão e prevenção da recaída da DC como um imunossupressor de primeira linha, porém os dados de eficácia após a falha ou intolerância a tiopurinas são limitados. Logo, o metotrexato é eficaz, em termos de resposta inicial, nos pacientes com doença de Crohn que falharam ou são intolerantes a tiopurinas, no entanto, sua eficácia não é sustentada a longo prazo.<sup>31</sup>

As tiopurinas desempenham um papel central na gestão da doença inflamatória do intestino,<sup>32</sup> sendo utilizada na terapia a longo prazo.<sup>33</sup> A azatioprina (AZA) e mercaptopurina (MP) são recomendados para a manutenção da remissão livre de esteroides em crianças com doença de Crohn.<sup>34</sup>

A AZA e a MP têm sido associadas a um número de anormalidades do fígado, incluindo a hepatite, doença veno-oclusiva, hiperplasia nodular regenerativa e peliose hepática. Assim, deve ser ressaltada a importância da monitorização da função hepática nos pacientes que fazem uso dessas drogas.<sup>32</sup>

Os acontecimentos hepáticos adversos graves podem surgir silenciosamente e passar despercebidos durante o tratamento com MP e, devido a isso, faz-se necessária a interrupção desse medicamento nesses casos.<sup>32</sup>

Além disso, a terapia com tiopurina também está relacionada com um aumento da incidência de doenças linfoproliferativas. A terapia de longo prazo com tiopurina continua sendo útil para a gestão de DII, sendo essencial que os pacientes e médicos estejam cientes de todos os seus efeitos adversos.<sup>33</sup>

A pancreatite induzida por AZA é um efeito colateral importante e tem sido considerada como uma contraindicação absoluta para a utilização de uma segunda tiopurina em pacientes com DII.<sup>34</sup> Porém, segundo Gallego-Gutiérrez et al (2015), esse evento adverso não deve ser considerado como uma contraindicação absoluta para o uso de MP. Uma investigação mais aprofundada é necessária para possibilitar uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes aos eventos adversos, o que pode permitir mais possibilidades terapêuticas.

A adição de antibióticos a esteroides intravenosos, para o tratamento das exacerbações das DII, foi associada a uma menor necessidade de terapia de resgate médico-hospitalar em colite ulcerativa, sem benefício significativo a longo prazo, não interferindo nos resultados a curto ou longo prazo na doença de Crohn.<sup>4</sup>

### Terapia não farmacológica

Além do tratamento medicamentoso, também foi relatada a importância da utilização da nutrição parenteral total (NPT) e da nutrição enteral exclusiva (NEE). A NPT mostrou-se importante na melhoria do estado nutricional, além de diminuir a atividade inflamatória. Sua administração é recomendada para pacientes com DC moderada a grave até a remissão clínica, a fim de minimizar o risco de complicações pós-operatórias precoces.<sup>35</sup>

Duncan et al (2014) relataram que algumas pesquisas sugerem que a nutrição enteral de manutenção contínua pode ser benéfica na manutenção da remissão da doença de Crohn.<sup>36</sup> A NEE causa impactos na composição da microbiota intestinal e alterações na atividade metabólica fecal,<sup>37</sup> sendo um tratamento de primeira linha em crianças com DC ativa, mas é raramente usada em adultos com a doença ativa.<sup>38</sup>

Segundo Tjellström et al (2012), o efeito anti-inflamatório da NEE em crianças com DC ativa em intestino delgado/colon é provocada por alterações da atividade da microflora intestinal. Por outro lado, ele evidenciou que, em seu estudo, nenhuma das crianças com doença perianal apresentou melhora clínica ou bioquímica após o tratamento com NEE.<sup>38</sup>

Um estudo feito por Hansen et al (2015) revelou uma

alta taxa de recorrência de DC após a primeira ressecção cirúrgica, além de uma necessidade frequente de reoperação e uma necessidade decrescente de cirurgia no período após a introdução de imunomoduladores. Ademais, foi demonstrada uma diminuição nas taxas de cirurgia primária após a introdução de AZA, porém, não foi encontrada nenhuma diferença nas taxas de cirurgia ao se comparar pacientes tratados com e sem azatioprina. Isso reflete em um aumento geral da qualidade do tratamento, levando a uma menor necessidade de ressecção intestinal. Além disso, o tratamento pós-operatório com AZA não modificou a taxa de recorrência e o grupo de pacientes que recebeu essa droga teve o curso da doença no pré-operatório mais grave do que o grupo que não recebeu qualquer tratamento no pós-operatório.<sup>6</sup>

Zhang et al (2013) propuseram que o transplante de microbiota fecal (TMF) possa ser uma terapia de resgate promissora para a DII refratária. Ademais, ainda relatou o sucesso do tratamento com TMF padronizado em um caso de DC refratária complicada com fistula, sulfato de bário residual e formação de grande massa inflamatória intraperitoneal, sendo o primeiro caso de DC grave tratado com uso de TMF.<sup>39</sup>

### CONCLUSÕES

Dentre os estudos analisados, 81,8% foram relacionados à terapia farmacológica da Doença de Crohn e, acerca dessa terapia, houve um maior enfoque no uso de anti-TNF e o seu uso combinado com imunomoduladores em casos mais graves, observando-se uma necessidade menor de cirurgia naqueles que fizeram uso de adalimumabe. As tiopurinas também foram mencionadas principalmente para a manutenção livre de esteroides, em especial em crianças, a despeito de seus diversos efeitos colaterais.

A respeito da terapia não farmacológica, a NPT foi mencionada para o uso em pacientes com DC moderada a grave até a remissão clínica. Já a NEE foi identificada como tratamento de primeira linha em crianças com DC ativa e raramente utilizada em adultos. O uso de TMF foi proposto como uma terapia de resgate alternativa em casos de DC refratária complicada.

Comparando essas duas terapêuticas, observou-se que há uma prevalência de estudos a respeito das terapias farmacológicas quando comparadas com as não farmacológicas (18,2%), sendo que a última atualmente ainda é pouco explorada.

Ademais, constatou-se uma escassez de artigos acerca desse tema nos anos mais recentes, visto que a maioria dos encontrados foram do ano de 2012 (36,4%). Também percebeu-se uma maior frequência de estudos de coorte e relatos de caso durante esses anos, que, juntos, compreenderam 90,9% dos artigos analisados.

Assim, vale ressaltar que atualmente ainda há necessidade de realização de novos estudos sobre as opções terapêuticas da DC, principalmente no que diz respeito à terapia não farmacológica, visando uma menor taxa de complicações, recorrência e de efeitos colaterais desencadeadas por essas drogas, a fim de que seja garantido um tratamento eficaz e seguro para os pacientes acometidos por essa doença.

## REFERÊNCIAS

1. Casanova MJ, Chaparro M, Valenzuela C, Cisneros C, Gisbert JP. Adalimumab-induced interstitial pneumonia in a patient with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(7):2260-2.
2. Beser OF, Conde CD, Serwas NK, Cokugras FC, Kutlu T, Boztug K, et al. Clinical features of interleukin 10 receptor gene mutations in children with very early-onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):332-8.
3. Boland BS, Boyle DL, Sandborn WJ, Firestein GS, Levesque BG, Hillman J, et al. Validation of gene expression biomarker analysis for biopsy-based clinical trials in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(2):323-30.
4. Gupta V, Rodrigues R, Nguyen D, Sauk J, Khalili H, Yajnik V, et al. Adjuvant use of antibiotics with corticosteroids in inflammatory bowel disease exacerbations requiring hospitalisation: a retrospective cohort study and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):52-60.
5. Biancheri P, Brezski RJ, Di Sabatino A, Greenplate AR, Soring KL, Corazza GR, et al. Proteolytic cleavage and loss of function of biologic agents that neutralize tumor necrosis factor in the mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1564-1574.e3.
6. Hansen LF, Jakobsen C, Paerregaard A, Qvist N, Wewer V. Surgery and postoperative recurrence in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):347-51.
7. Benefield LE. Implementing evidence-based practice in home care. *Home Healthc Nurse*. 2003;21(12):804-11.
8. Polit DF, Beck CT. Using research in evidence-based nursing practice. In: Polit DF, Beck CT, editors. *Essentials of nursing research. Methods, appraisal and utilization*. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 457-94.
9. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. 2010;8(1 Pt 1):102-6.
10. Desales AL, Mendez-Navarro J, Méndez-Tovar LJ, Ortiz-Olvera NX, Cullen G, Ocampo J, et al. Pneumocystosis in a patient with Crohn's disease treated with combination therapy with adalimumab. *J Crohns Colitis*. 2012;6(4):483-7.
11. Riis A, Martinsen TC, Waldum HL, Fossmark R. Clinical experience with infliximab and adalimumab in a single-center cohort of patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(6):649-57.
12. Casanova MJ, Chaparro M, Martínez S, Vicuña I, Gisbert JP. Severe adalimumab-induced thrombocytopenia in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):1034-7.
13. Bonnin P, Coelho J, Pocard M, Levy BI, Marteau P. Anti-TNF $\alpha$  therapy early improves hemodynamics in local intestinal and extraintestinal circulations in active Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(6):451-9.
14. Włodarczyk M, Sobolewska A, Wójcik B, Loga K, Fichna J, Wiśniewska-Jarosińska M. Correlations between skin lesions induced by anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  and selected cytokines in Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):7019-26.
15. Kump PK, Högenauer C, Wenzl HH, Petritsch W. A case of opportunistic skin infection with *Mycobacterium marinum* during adalimumab treatment in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(1):e15-8.
16. Tissot C, Couraud S, Meng L, Girard P, Avrillon V, Gérinière L, et al. Life-threatening disseminated tuberculosis as a complication of treatment by infliximab for Crohn's disease: report of two cases, including cerebral tuberculomas and miliary tuberculosis. *J Crohns Colitis*. 2012;6(9):946-9.
17. Sebastian S, Ashton K, Houston Y, Diggory TM, Dore P. Anti-TNF therapy induced immune neutropenia in Crohns disease- report of 2 cases and review of literature. *J Crohns Colitis*. 2012;6(6):713-6.
18. Nunes T, Etchevers MJ, Domènech E, García-Sánchez V, Ber Y, Peñalva M, et al. Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(7):752-60.
19. Osterman MT, Haynes K, Delzell E, Zhang J, Bewtra M, Brensinger C, et al. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(5):811-7.
20. Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Halloran BP, et al. Adalimumab dose escalation is effective for managing secondary loss of response in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(9):1044-55.
21. Bultman E, Haar C, van Liere-Baron A, Verhoog H, West RL, Kuipers EJ, et al. Predictors of dose escalation of adalimumab in a prospective cohort of Crohn's disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(3):335-41.
22. Chaparro M, Andreu M, Acosta MB, García-Planella E, Ricart E, Domènech E, et al. Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(37):5219-24.
23. DeBoer MD, Barnes BH, Stygles NA, Sutphen JL, Borowitz SM. Changes in inflammation and quality of life after a single dose of infliximab during on-going treatment: Differences between patients with and without IBD symptoms at time of administration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(4):486-90.
24. Levesque BG, Greenberg GR, Zou G, Sandborn WJ, Singh S, Hauenstein S, et al. A prospective cohort study to determine the relationship between serum infliximab concentration and efficacy in patients with luminal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1126-35.
25. Rosenfeld G, Qian H, Bressler B. The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2013;7(11):868-77.
26. Marques I, Lagos A, Reis J, Pinto A, Neves B. Reversible Henoch-Schönlein purpura complicating adalimumab therapy. *J Crohns Colitis*. 2012;6(7):796-9.
27. Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, van Bodegraven AA, Dijkstra G, de Jong D, et al. Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with

anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):826-31.

28. Nuti F, Civitelli F, Bloise S, Oliva S, Aloï M, Latorre G, et al. Prospective evaluation of the achievement of mucosal healing with anti-TNF- $\alpha$  therapy in a paediatric crohn's disease cohort. *J Crohns Colitis*. 2016;10(1):5-12.

29. Sorrentino D, Avellini C, Geraci M, Vadalà S. Pre-clinical crohn's disease: diagnosis, treatment and six year follow-up. *J Crohns Colitis*. 2014;8(7):702-7.

30. Kwak MS, Kim DH, Park SJ, Kim TI, Hong SP, Kim WH, et al. Efficacy of early immunomodulator therapy on the outcomes of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:85.

31. Soares NC, Hamlin PJ, Greer DP, Warren L, Clark T, Ford AC. Efficacy and tolerability of methotrexate therapy for refractory Crohn's disease: a large single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(2):284-91.

32. Tuyama AC, Krakauer M, Alzaabi M, Fiel MI, Legnani P, Schiano TD. Mercaptopurine-induced hepatoportal sclerosis in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(7):590-3.

33. Connors W, Griffiths C, Patel J, Belletrutti PJ. Lymphomatoid granulomatosis associated with azathioprine therapy in Crohn disease. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:127.

34. Gallego-Gutiérrez S, Navas-López VM, Kolorz M, Bartosova L, Lukac K, Luque-Pérez S, et al. Successful mercaptopurine usage despite azathioprine-induced pancreatitis in paediatric crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(8):676-9.

35. Pinto MA, Lopes MS, Bastos ST, Reigada CL, Dantas RF, Jaime CB Neto, et al. Does active crohn's disease have decreased intestinal antioxidant capacity? *J Crohns Colitis*. 2013;7(9):e358-66.

36. Duncan H, Buchanan E, Cardigan T, Garrick V, Curtis L, McGrogan P, et al. A retrospective study showing maintenance treatment options for paediatric CD in the first year following diagnosis after induction of remission with EEN: supplemental enteral nutrition is better than nothing! *BMC Gastroenterol*. 2014;14:50.

37. Shiga H, Kajiura T, Shinozaki J, Takagi S, Kinouchi Y, Takahashi S, et al. Changes of faecal microbiota in patients with Crohn's disease treated with an elemental diet and total parenteral nutrition. *Dig Liver Dis*. 2012;44:736-42.

38. Tjellström B, Högberg L, Stenhammar L, Magnusson KE, Midtvedt T, Norin E, et al. Effect of exclusive enteral nutrition on gut microflora function in children with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(12):1454-9.

39. Zhang FM, Wang HG, Wang M, Cui BT, Fan ZN, Ji GZ. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(41):7213-16.

**Como citar:**

Sousa GF, Grochoski KC, Marinho RF, Vieira MF, Nahoum RG. Doença de Crohn: aspectos do tratamento na atualidade. *Rev Med UFC*. 2019 out-dez;59(4):62-69.

# Tromboflebite pélvica séptica em puérpera: relato de caso

## Septic pelvic thrombophlebitis in puerpera: case report

Mayanna Oliveira Rolim<sup>1</sup>. Nadiejda Mendonça Aguiar Nobre<sup>1</sup>. Marcelo Lopes Barbosa<sup>1</sup>. Emiley Rebouças Gonçalves<sup>1</sup>. Danielle Mourão Martins<sup>1</sup>. Camila Sampaio Nogueira<sup>2</sup>.

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

### RESUMO

**Introdução:** A trombose de veia ovariana (TVO) é uma condição rara mas potencialmente grave, ocorrendo predominantemente no período pós-parto. A clínica é inespecífica, geralmente manifestando-se como síndrome abdominal dolorosa febril. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 32 anos, gestante (G4P4 vaginais), a termo com quadro clínico de convulsão seguida de parada cardiorrespiratória no hospital de origem. Evoluiu para parto vaginal após drogas sedativas e hemorragia puerperal levando a choque hipovolêmico revertido após drogas vasoativas. Paciente iniciou quadro de febre persistente apesar de culturas negativas e uso de antibióticos de largo espectro. Realizado tomografia computadorizada (TC) de abdome e pelve que evidenciou tromboflebite de veia gonadal direita. Iniciado anticoagulação plena com melhora do quadro febril após 48 horas. **Conclusão:** A paciente do caso apresentou melhora clínica logo em seguida a anticoagulação e não houve efeitos adversos. Nos últimos 20 anos, a introdução da TC e da ressonância magnética (RNM) revolucionou o diagnóstico de tromboflebite pélvica que permite avaliar o diagnóstico e inclusive a resposta à terapia com heparina. O manejo anticoagulante da TVO persiste controverso até os dias atuais, porém quando associado à antibióticos apresentou-se segura e com boa resposta clínica.

**Palavras-chave:** Tromboflebite. Ovário. Febre. Puerpério. Pós-Parto. Anticoagulantes.

### ABSTRACT

**Introduction:** Ovarian vein thrombosis (OVT) is a rare, but potentially grave condition, occurring predominantly during postpartum period. The clinical presentation is non-specific, usually expressed as a feverish painful abdominal syndrome. **Case report:** A female patient, 32 years old, pregnant (P4,B4 vaginal) , term, with clinical picture of convulsion followed by cardiopulmonary arrest in the hospital of origin. Evolved to vaginal delivery after sedative drugs and puerperal bleeding entailing to hypovolemic shock, reversed after vasoactive drugs. Patient started persistent fever picture despite negative culture and use of wide-spectrum antibiotics. It was performed a computed tomography of abdomen and pelvis that highlighted thrombophlebitis of the right gonadal vein. It was started full anticoagulation with recovery of the fever after 48 hours. **Conclusion:** The patient presented clinical recovery right after the anticoagulation and there were no adverse effects. In the last 20 years, the introduction of computed tomography and magnetic resonance revolutionized the diagnosis of pelvic thrombophlebitis, which allowed to evaluate the diagnosis and moreover the response to the therapy with heparin. The anticoagulant management of ovarian vein thrombosis persists controversial until the current days, however when associated to antibiotics presented secure and good clinical response.

**Keywords:** Thrombophlebitis. Ovary. Fever. Puerperium. Postpartum. Anticoagulants.

**Autor correspondente:** Mayanna Oliveira Rolim, Rua Juazeiro do Norte, número 199, Meireles, Fortaleza, Ceará. CEP: 60165-110. Telefone: +55 85 98896-1890. E-mail: mayannarolim@hotmail.com

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

Recebido em: 15 Ago 2018; Revisado em: 08 Dez 2018; Aceito em: 08 Dez 2018.

## INTRODUÇÃO

A trombose de veia ovariana (TVO) é uma condição rara, mas potencialmente grave e que pode estar associada mais comumente ao puerpério, abortamentos, doença inflamatória pélvica, cirurgias pélvicas e malignidades.<sup>1,2</sup>

A sua incidência é estimada em 0,05-0,18%. É diagnosticado com mais frequência no lado direito dos pacientes, em até 80-90% dos casos.<sup>3</sup>

A fisiopatologia da TVO relaciona-se à tríade de Virchow: lesão endotelial, estase venosa e hipercoagulabilidade. A estase venosa e a hipercoagulabilidade geralmente acompanham o puerpério; e a lesão sobreposta à parede da veia geralmente é causada por infecção uterina.<sup>2</sup> A patogênese inclui danos à camada íntima da veia pélvica causada por uma infecção uterina disseminada, bacteremia e endotoxinas, que também podem ocorrer secundárias ao trauma do delivramento vaginal ou pós-cirúrgica.<sup>4</sup>

A clínica é bastante inespecífica, geralmente manifestando-se como síndrome que cursa com dor abdominal e febre. Pode simular apendicite, abscesso tubo-ovariano, pielonefrite e hematomas intrabdominais. O diagnóstico é desafiador e ainda é por exclusão.<sup>1,5</sup>

Os exames de imagem são fundamentais para elucidação diagnóstica, incluindo ultrassonografia com doppler, TC e RNM. É típica a persistência do quadro febril apesar de antibioticoterapia e a melhora clínica após uma média de 48 horas de anticoagulação associada.<sup>2</sup>

Relatamos um caso de tromboflebite pós-parto em veia ovariana apresentando-se com febre refratária ao tratamento com antimicrobianos e culturas negativas.

## RELATO DE CASO

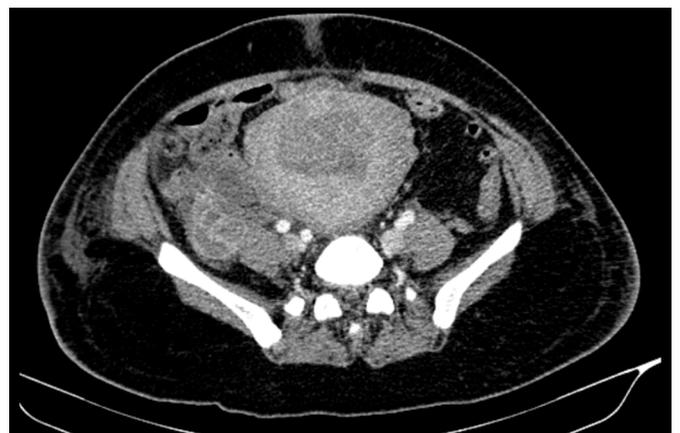
F. M. S, 32 anos, G4P4vA0, procedente de Paracuru-CE; chegou à emergência da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC-UFC) em 23/07/15 com 40 semanas e 2 dias de gestação com relato de convulsão seguida de parada cardiorrespiratória (revertida após 3 ciclos de reanimação). O fato ocorreu após indução de trabalho de parto com Misoprostol (2 doses). A paciente foi admitida na emergência da MEAC hipotensa, bradicárdica, taquipneica, ECG 9T e batimentos cardíofetais presentes. Prontamente ela foi encaminhada à UTI e evoluiu para parto vaginal 1 hora após drogas sedativas. O parto foi realizado sem intercorrências, evoluindo, posteriormente, com hemorragia puerperal necessitando de drogas vasoativas, transfusão de sangue e plaquetas. Foi realizado uma curagem com evidência de restos ovulares intra-útero. Durante a permanência na UTI, a paciente apresentou-se instável e foram levantadas hipóteses diagnósticas de Eclâmpsia ou Embolia amniótica associado a Síndrome HELLP completa, seguido de choque hemorrágico (hemorragia puerperal). No primeiro dia pós-parto, observou-se febre e tosse produtiva sendo iniciado piperacilina/ tazobactam (TAZOCIN). A paciente evoluiu no 3º dia pós-parto com desconforto respiratório, ausculta pulmonar

diminuída em hemitórax direito com creptações bibasais, Raio-x de tórax com aumento da área cardíaca e inversão da trama vascular e ecocardiograma normal. Manteve-se com queixa de febre persistente, cefaleia, dor pélvica intensa e adinamia. Ausência de rigidez de nuca e outras alterações neurológicas ou pulmonares. A ferida operatória apresentava-se sem sinais flogísticos. Tendo em vista a febre a esclarecer, foi modificado antibiótico para meropenem e associado vancomicina e polimixina B ao esquema antimicrobiano. Urinocultura e hemoculturas apresentavam-se normais. A paciente permaneceu na UTI por febre persistente a esclarecer. Foi realizado TC de crânio normal. A tomografia de abdome e pelve evidenciou tromboflebite de veia gonadal direita (Figuras 1, 2 e 3) com líquido em fossa ilíaca direita; derrame pleural bilateral com atelectasia de restrição. Foi iniciado anticoagulação plena e a paciente evoluiu afebril após 48 horas. Ao todo, foram 21 dias de internação na UTI por Eclâmpsia, Síndrome HELLP, choque hipovolêmico e tromboflebite pélvica séptica.

**Figura 1.** TC corte axial fase portal apresenta veia gonadal direita difusamente aumentado calibre com material hipoatenuante no interior sem evidência de realce. Associa-se a identificação dos planos adiposos adjacentes sugerindo componente inflamatório, conjunto dos achados compatível com tromboflebite de toda extensão de veia gonadal direita. Observa-se útero gravídico a central da imagem.



**Figura 2.** TC corte axial.



**Figura 3.** TC corte coronal.

## DISCUSSÃO

As infecções das paredes vasculares são usualmente associadas com bacteremia e morbimortalidade elevadas. Três vias explicam o aparecimento dos quadros de tromboflebite séptica:

1. Canulação endovascular prolongada, em geral com duração superior a 72h (componente endovascular), principalmente quando são utilizadas cânulas de material plástico do tipo polietileno ao invés de teflon ou silastic;
2. Implante hematogênico a partir de um foco infeccioso distante;
3. Inflamação adjacente à parede vascular com migração de microorganismos através da rede linfática ou pelo suprimento vascular da própria parede da veia resultando assim em supuração focal local (componente perivascular).<sup>6</sup>

Em 1956, Austin escreveu pela primeira vez uma trombose de veia ovariana (TVO). Embora seja uma complicação rara, ocorre predominantemente durante o período pós-parto. Rottenstreich et al<sup>7</sup> observaram 80% dos casos relacionados à gestação, predominantemente na fase do puerpério. Também está associado a outras causas, tais como cirurgia pélvica prévia, malignidade, doença inflamatória intestinal e doença inflamatória pélvica.<sup>6</sup>

A trombose da veia ovariana (TVO) puerperal é uma doença incomum, mas importante, porque tem evolução severa e pode resultar em uma condição fatal, como os êmbolos pulmonares sépticos. Os sintomas de febre e dor abdominal são inespecíficos e dificultam o diagnóstico clínico. A febre é prolongada apesar de antibioticoterapia apropriada, associada a dor abdominal inferior e flanco. A dor pode ser de intensidade variável, constante e irradiar para a virilha ou abdome superior. Outras queixas inespecíficas, como náuseas ou astenia, também podem ocorrer.

Durante a gravidez, há uma triplicação do diâmetro da veia ovariana e aumento de 60 vezes no volume sanguíneo da veia ovariana, o que precipita a incompetência valvar ovariana.<sup>8</sup> Imediatamente após o parto, há uma estagnação repentina do sangue nas veias dilatadas, especialmente por trás dos folhetos da válvula. Isso, combinado com a contração do volume, lesão intimal por parto ou cesariana, sepse, estase e hipercoagulabilidade relacionada à gravidez, cumprem as condições necessárias para a formação de trombo.<sup>9</sup>

A TVO pode ser unilateral ou bilateral sendo a veia ovariana direita afetada cinco vezes mais do que a veia ovariana esquerda (80% e 90% casos). Há uma compressão da veia ovariana direita por dextroversão do útero gravídico (posição mais frequente), drenagem retrógrada das veias ovarianas e uterinas esquerdas na veia ovariana direita, com fluxo anterógrado persistente na veia direita após o parto. Tudo isso resulta em maior estase e inóculo bacteriano à direita. Espera-se que o curso mais longo e as múltiplas válvulas à direita sejam fatores contribuintes adicionais, enquanto que uma tendência para o fluxo retrógrado na veia ovariana esquerda geralmente o poupa.<sup>10,11</sup>

A paciente do caso permaneceu com quadro febril apesar de completa investigação para foco pulmonar, trato urinário e abdominal. Foram escalonados vários antibióticos na tentativa de cobrir bactérias gram negativo, gram positivo, anaeróbicos e fungos, porém sem melhoras. Em vista da febre persistente com culturas negativas e pobre resposta com antibióticos de largo espectro, foi solicitado TC de abdome e pelve que detectou lesão sugestiva de abscesso ou trombo em veia gonadal direita. Foi iniciada heparina em dose plena, de forma empírica, apostando na hipótese de tromboflebite pélvica séptica e obteve-se resolução do quadro febril em 48 horas.

No final dos anos sessenta, a anticoagulação com heparina associado a antibióticos para tratamento da TVO ganhou aceitação geral e mostrou-se segura. Esses relatórios foram apenas observacionais. Nos últimos 20 anos, a introdução da tomografia computadorizada e a ressonância magnética revolucionou o diagnóstico de tromboflebite pélvica, o que permite aos pesquisadores avaliar o diagnóstico e inclusive a resposta à terapia com heparina.<sup>12</sup> No entanto, o manejo anticoagulante da TVO persiste controverso.

*Brown* et al<sup>13</sup> em seu estudo randomizado com 14 puérperas que apresentaram febre prolongada e TC compatível com trombose de veia ovariana não observou diferenças significativas entre os grupos que usaram apenas antibioticoterapia e antibioticoterapia+anticoagulação com heparina, em relação ao tempo de defervescência ou evolução do quadro. E concluiu, portanto, que não há indicação de uso de anticoagulantes de forma rotineira em mulheres com febre persistente pós-parto. No entanto, diversos estudos recentes<sup>7,12,14</sup> sugerem que a anticoagulação pode ser feita por até 3 meses ou mais, dependendo do acometimento.

*Falagas*,<sup>15</sup> em uma revisão sistemática, observou que em vários estudos a heparina foi adicionada ao regime terapêutico. Os antibióticos mais comumente usados foram

cefalotina, oxacilina, ampicilina/gentamicina/clindamicina e vancomicina. Ticarcilina/clavulanato, ceftriaxona e vários aminoglicosídeos também foram utilizados. Apenas 2 pacientes (dos 115 pacientes avaliados para mortalidade) morreram após o tratamento com heparina para tromboflebite séptica. Um morreu devido ao choque séptico e outro por infecção polimicrobiana e necrose tubular renal.

A adição de heparina ao regime de tratamento não foi uniforme em todos os estudos e persistiu controverso, sendo adicionada imediatamente após a apresentação de febre, forte suspeita clínica ou tromboflebite séptica comprovada, ou alguns dias depois, quando a terapia com antibióticos foi considerada como falha. O tempo de defervescência após a introdução

da heparina variou entre os estudos e nenhuma estimativa conclusiva sobre o tempo de defervescência após a introdução da heparina pode ser extraída dos estudos revisados. No entanto, a ampla revisão sugere ser uma estratégia útil ao tratamento da tromboflebite séptica apesar de reconhecer que há pacientes onde não há benefício ou modificação com uso da heparina.

A paciente do caso relatado apresentou significativa melhora clínica após a associação da anticoagulação ao esquema antibiótico e seguiu-se de defervescência febril precoce, além de não apresentar efeitos adversos, sendo esta a conduta atualmente adotada em nosso serviço (MEAC-UFC) baseando-se nos resultados observados na literatura.

## REFERÊNCIAS

1. Roepke RM, Campos FP, Lovisolo SM, Santos EH. Septic pelvic thrombophlebitis of unknown origin. *Autops Case Rep.* 2014;4(3):39-46.
2. Khelifi A, Kebaili S, Hammami M, Berregaya L, Hidar S, Affes N, et al. Postpartum ovarian vein thrombophlebitis: report of a case and review of the literature. *N Am J Med Sci.* 2010;2(8):389-91.
3. Hafsa C, Golli M, Jerbi-Omezzine S, Salem R, Kriaa S, Zbidi M, et al. A rare aetiology of the post-partum fever: ovarian vein thrombophlebitis. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006;25(3):286-90.
4. Dunnihoo DR, Gallaspy JW, Wise RB, Otterson WN. Postpartum ovarian vein thrombophlebitis: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1991;46(7):415-27.
5. Nezhat C, Farhady P, Lemyre M. Septic pelvic thrombophlebitis following laparoscopic hysterectomy. *JLS.* 2009;13(1):84-6.
6. Gakhal MS, Levy HM, Spina M, Wrigley C. Ovarian vein thrombosis: analysis of patient age, etiology, and side of involvement. *Del Med J.* 2013;85(2):45-50.
7. Rottenstreich A, Da'as N, Kleinstern G, Spectre G, Amsalem H, Kalish Y. Pregnancy and non-pregnancy related ovarian vein thrombosis: clinical course and outcome. *Thromb Res.* 2016;146:84-8.
8. Hodkinson CP. Physiology of the ovarian veins during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1953;1(1):26-37.
9. Kominiarek MA, Hibbard JU. Postpartum ovarian vein thrombosis: an update. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61(5):337-42.
10. Virmani V, Kaza R, Sadaf A, Fasih N, Fraser-Hill M. Ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging of ovarian vein thrombosis in obstetrical and nonobstetrical patients. *Can Assoc Radiol J.* 2012;63(2):109-18.
11. Johnson A, Wietfeldt ED, Dhevan V, Hassan I. Right lower quadrant pain and postpartum ovarian vein thrombosis. Uncommon but not forgotten. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(2):261-3.
12. Garcia J, Aboujaoude R, Apuzzio J, Alvarez JR. Septic pelvic thrombophlebitis: diagnosis and management. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2006;2006:1-4.
13. Brown CE, Stettler RW, Twickler D, Cunningham FG. Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: incidence and response to heparin therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(1):143-8.
14. Sharma P, Abdi S. Ovarian vein thrombosis. *Clinical Radiology.* 2012;67(9):893-8.
15. Falagas ME, Vardakas KZ, Athanasiou S. Intravenous heparin in combination with antibiotics for the treatment of deep vein septic thrombophlebitis: a systematic review. *Eur J Pharmacol.* 2007;557(2-3):93-8.

### Como citar:

Rolim MO, Nobre NM, Barbosa ML, Gonçalves ER, Martins DM, Nogueira CS. Tromboflebite pélvica séptica em puerpera: relato de caso. *Rev Med UFC.* 2019 out-dez;59(4):70-73.

# Osteogenesis imperfecta and cerebrospinal fluid leak: a unique presentation and treatment challenge

## Osteogênese imperfeita e fístula rinoliquórica: apresentação única e desafio ao tratamento

Clara Mota Randal Pompeu<sup>1</sup>. Anna Caroline Rodrigues de Souza Matos<sup>1</sup>. Mirian Mota Randal Pompeu<sup>2</sup>. Luis Fernando Falcão de Castro Meireles<sup>2</sup>. Daniel Aguiar Dias<sup>1</sup>. Erika Ferreira Gomes<sup>1</sup>.

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

### ABSTRACT

**Introduction:** Osteogenesis imperfecta (OI) is a heritable disorder of the connective tissue that mainly manifests as bone fragility. Other signs and symptoms may be present, such as sensorineural hearing loss, cardiac malformations, and teeth alterations. **Case description:** 72-year-old female patient presented with left abundant spontaneous hyaline rhinorrhea, history of several bone fractures since early childhood, and a blue grayish sclera was noted. Cerebrospinal fluid (CSF) leak was diagnosed. Neuroimaging revealed lowering of the sella turcica floor, platybasia, basilar impression, left middle fossa calcified meningioma, syringobulbia, ventricular dilatation, and left ethmoidal fistula. Due to the patient's age and clinical status, a medical approach was chosen, and treatment with acetazolamide and furosemide in low dosages, which resulted in a decrease of the rhinorrhea. **Discussion:** Clinical features and imaging study are often sufficient for diagnosis of OI. The neurological and cranial features in OI are varied. CSF leak is not commonly reported and might have been a consequence of bone softening and hydrocephalus. **Conclusions:** This case represents a treatment challenge, as the surgical results were uncertain, once bone fragility could result in the development of new leaks. Clinical treatment was chosen and resulted in a significant improvement of the symptoms.

**Keywords:** Osteogenesis imperfecta. Cerebrospinal fluid. Hydrocephalus. Bone diseases.

### RESUMO

**Introdução:** Osteogênese imperfeita (OI) é um distúrbio hereditário do tecido conectivo, que se manifesta principalmente com fragilidade óssea. Outros sinais e sintomas podem estar presentes, tais como perda auditiva neurosensorial, malformações cardíacas e alterações dentárias. **Descrição do caso:** Paciente sexo feminino, 72 anos, com rinorreia hialina espontânea abundante, história de fraturas ósseas múltiplas, desde a infância e esclera azul acinzentada. Foi realizado o diagnóstico de fístula rinoliquórica. Imagens de sistema nervoso central mostraram rebaixamento do assoalho da sela túrcica, platibasia, impressão basilar, meningioma de fossa média calcificado,iringobulbia, dilatação ventricular e fístula etmoidal à esquerda. Devido idade e estado clínico da paciente, foi optado por uma abordagem medicamentosa, sendo iniciado tratamento com acetazolamida e furosemida, em doses baixas, resultando em diminuição da rinoliquorria. **Discussão:** Achados clínicos e exames de imagem são, em geral, suficientes para o diagnóstico de OI. As características neurológicas e cranianas da OI são variadas. Fístula rinoliquórica não é um achado comum e pode ter sido consequência da fragilidade óssea e da hidrocefalia. **Conclusão:** Esse caso representa um desafio ao tratamento. Os resultados cirúrgicos são incertos, pois a fragilidade óssea pode resultar no surgimento de novas fístulas. Tratamento clínico resultou em redução significativa da rinoliquorria.

**Palavras-chave:** Osteogênese imperfeita. Líquido cefalorraquidiano. Hidrocefalia. Doenças ósseas.

**Corresponding author:** Clara Mota Randal Pompeu, Capitão Francisco Pedro Street, 1290, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará, Brasil. Zip Code 60430-372. Phone: +55 85 3366-8616. E-mail: claramrp@gmail.com

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

Received: 15 Aug 2018; Revised: 20 Mar 2019; Accepted: 03 Apr 2019.

## INTRODUCTION

Osteogenesis imperfecta (OI) is a heritable disorder of the connective tissue involving the extracellular matrix and manifesting with bone fragility. The disease has phenotypic and genotypic heterogeneity, and can affect the musculoskeletal system, skin, sclera, teeth, ear, and cardiovascular system.<sup>1,2</sup>

The prevalence of OI is 1 in 10,000-20,000 births, 80% of cases are due to mutations in two genes that encode type I collagen, COL1A1 or COL1A2, located on chromosomes 17q21.33 and 7q22.1. Such mutations result in quantitative or structural defects in collagen and increased bone turnover, and 90% of cases are autosomal dominant.<sup>1-4</sup>

## CASE REPORT

A 72-year-old female patient presented with left abundant spontaneous hyaline rhinorrhea, for seven months.

Patient had a history of several fractures and repeated falling and was undergoing clinical assessment for pathological bone fractures. The patient's sclera had a blue grayish color (Figure 1). Patient's daughter presented with blue sclera, hearing loss that was diagnosed as otosclerosis, and had a history of multiple bone fractures. There were two similar cases in the family.

**Figure 1.** Detail of patient's eyes showing blue grayish sclera.



Glucose levels in the nose fluid and serum were measured simultaneously, 77 and 117mg/dL, respectively, thereby supporting the diagnosis of cerebrospinal fluid (CSF) leak.

Bone scintigraphy showed areas suggestive of an increase in osteoblastic activity. Lumbar and thoracic magnetic resonance imaging (MRI) revealed multiple vertebral bodies deformities, pathological compressive fractures, and kyphoscoliosis. A full hematological and endocrinological investigation revealed no remarkable findings.

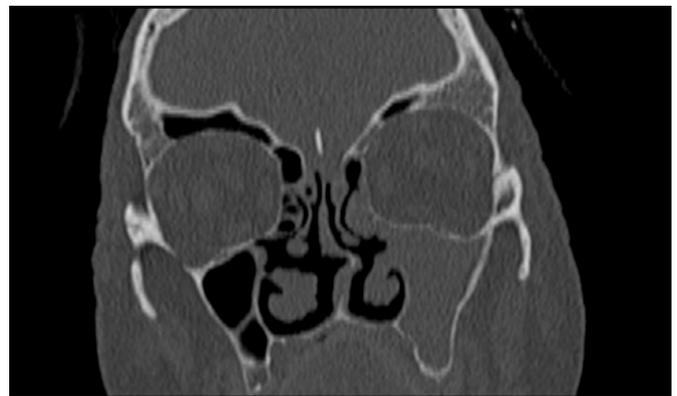
Computed tomography (CT) of the sinuses showed a possible bone discontinuity in the left cribriform plate, a left ethmoidal osteoma, diffuse reduction of bone density, lowering of the sella turcica's floor, platybasia, basilar impression, and a left middle fossa calcified meningioma (Figure 2). Brain MRI

revealed a significant basilar impression, syringobulbia, important ventricular dilatation (hydrocephalus), and a left ethmoidal fistula (Figure 3).

Bone densitometry revealed a low bone mineral density (BMD), compatible with osteoporosis. Audiogram showed a mixed bilateral hearing loss.

The diagnosis of Osteogenesis Imperfecta was established. The patient had already begun treatment with bisphosphonates, and acetazolamide was initiated for the hydrocephalus. Furosemide was added afterwards. Due to the patient's age and clinical status, medical management and close ambulatory follow-up was chosen. After a one-month course of medication, patient presented with significant improvements in the rhinorrhea.

**Figure 2.** Coronal plane – patient's sinuses CT presenting bone discontinuity in the left cribriform plate.



**Figure 3.** Sagittal plane – patient's T2 brain MRI showing basilar impression, syringobulbia and hydrocephalus.



## DISCUSSION

OI is a heterogeneous disease, with presentations ranging from a subtle increase in the incidence of fractures to life threatening forms.<sup>1,4</sup> Bone fragility is a feature common to all types of OI.<sup>5</sup> In 1979, Sillence et al. developed a classification system for OI, consisting of four types (I to IV), that involve autosomal dominant disorders, whereas types V to XI, which have only recently been described, involve a variety of dominant and recessive genotypes.<sup>1,6,7</sup>

Type I is the most common. It is a non-deforming subtype, associated with low bone mass and elevated incidence of long-bone fractures. Patients usually present with blue or gray sclera, and precocious hearing loss. A slight reduction in life expectancy is expected.<sup>1,4</sup>

Type II is a lethal perinatal form. Being the least common, its effects are most pronounced in the bones, and *in utero* fractures are a hallmark. It is possible to diagnose type II before birth. Affected babies usually die within the first year of life because of respiratory failure or cerebral hemorrhage.<sup>1,4</sup> Type III is characterized by severe bone fragility, short stature, and kyphoscoliosis.<sup>1,4</sup> Type IV ranges from moderate to severe and is marked by recurrent fractures. A variable severity and a small reduction in life expectancy is expected.<sup>1,4</sup>

Clinical features and imaging study results are often sufficient for diagnosis. Nevertheless, lumbar spine bone mineral density, bone biochemistry, and the exclusion of possible metabolic causes of osteoporosis are helpful. Genetic testing is also important, but not necessary, given its high cost and limited availability.<sup>1,5</sup>

As for other OI manifestations, there is a vast number of signs and symptoms.

Bone fragility, muscle wasting, and immobilization render fractures an important aspect of OI, affecting axial and appendicular skeletons. Bone deformities result from excessive malleability and plasticity in addition to ligament laxity and joint hyperflexibility.<sup>4,5</sup>

Half of patients, by the age of 50, have developed mild to profoundly severe bilateral hearing loss. It usually appears in the second to fourth decade of life as a form of conductive impairment and evolves to a mixed hearing loss thereafter.<sup>2,6</sup> The Van der Hoeve-de Kleyn syndrome is the triad of fragile bone, blue sclerae, and progressive hearing impairment that was first described in 1917.<sup>8</sup>

The hearing loss in OI is related to otosclerosis-like focus seen near the oval window, abnormal bone remodeling, fixed and thickened staples footplate, and ossicular discontinuity can also be present.<sup>2,7</sup> Meanwhile, bone abnormalities, atrophy of the *stria vascularis* and labyrinthine hemorrhage are suspected of contributing to sensorineural hearing involvement.<sup>2</sup>

Teeth involvement is present in 28% of cases, being weak, translucent, and discolored. It particularly affects the first dentition, a feature known as *detinogenesis imperfecta*.<sup>1,6</sup>

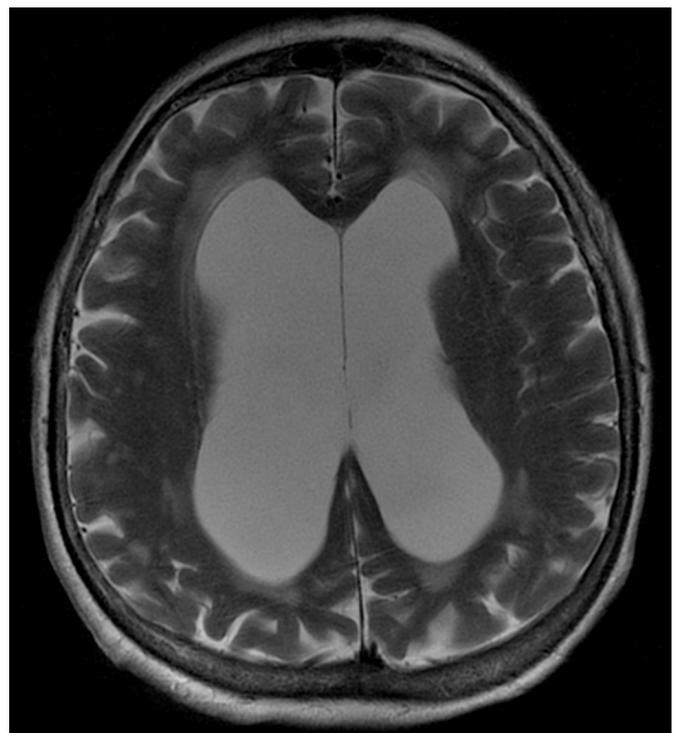
The neurological and cranial features in OI are diverse. In total, 60% of OI patients present with Wormian, or intra sutural bones.<sup>6</sup> Macrocephaly and hydrocephalus represent the most common cranial abnormalities (Figure 4). Triangular-shaped face, prominent forehead, mandibular malformation, and brachycephaly due to premature fusion of the coronal sutures are other possible manifestations.<sup>4,6</sup>

Bone softening may lead to craniocervical junction abnormalities, such as platybasia, basilar impression, and basilar invagination.<sup>4</sup> A protrusion of the odontoid process into the intracranial space marks the basilar invagination, while an upward folding of the foramen magnum causes basilar impression.<sup>4</sup>

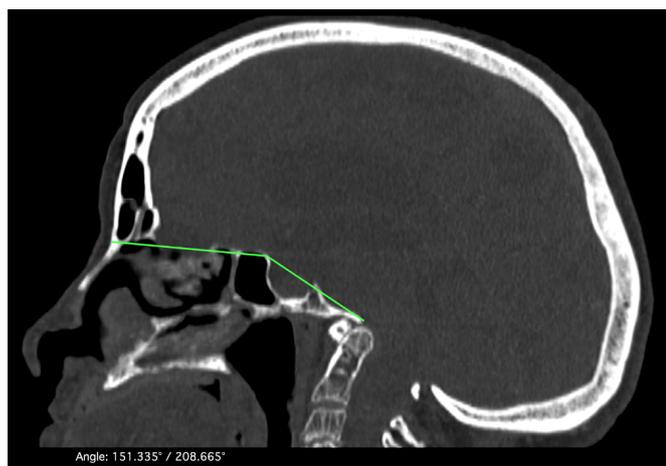
There are some parameters to evaluate these alterations, such as the McRae line, drawn anteroposteriorly in the foramen magnum to measure basilar invagination. For basilar impressions, the Chamberlain line is drawn from the posterior edge of the hard palate to the posterior margin of the foramen magnum, while the McGregor line extends from the posterior edge of the hard palate to the most caudal aspect of the occiput. Platybasia is defined as a flattening of the skull base, when the basal angle is greater than 145° (Figure 5).<sup>4,9</sup>

These abnormalities can compress the brainstem, cerebellum, and cranial nerves, thereby resulting in hydrocephalus, aqueduct stenosis, cord edema, and syrinx. MRI is the best imaging available for assessing these cases.<sup>3,4,6</sup> A wide range of symptoms may result from basilar invagination, which is the most common neurologic complication, such as headache, nystagmus, ataxia, and cranial nerves impingement.<sup>3,6</sup>

**Figure 4.** Axial plane – patient's T2 Brain MRI revealing severe hydrocephalus.



**Figure 5.** Sagittal plane – patient’s brain CT with a marked basal angle of 151°.



Studies have shown that 25% of OI patients present with basilar impression, and 50% of these patients present with neurologic signs of posterior fossa compression. Although basilar impression may be present before puberty, a slow progression is observed and patients remain asymptomatic for prolonged periods of time. Pyramidal tract signs, imbalance, and limb weakness are potentially serious complications.<sup>9</sup>

Hydrocephalus is associated, and impaired outflow of cerebrospinal fluid, venous outflow obstruction, and skull base deformities, such as widening of the basal cistern and ventral sella, can cause generalized cerebral atrophy.<sup>4</sup>

Diffuse osteopenia and defective cortical bone formation, associated with hydrocephalus, result in increased intracranial pressure. This could lead to damage of the skull base, with subsequent CSF leak.

OI can affect the spine, causing sclerosis of vertebral endplates, biconcave vertebral bodies, flattening of the thoracic vertebrae, and elliptic intervertebral disks spaces. When there are fractures, spinal cord compression is often observed.<sup>3,4</sup>

## REFERENCES

1. Palomo T, Vilaça T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24:381-8.
2. Swinnen FK, De Leenheer EM, Goemaere S, Cremers CW, Coucke PJ, Dhooze IJ. Association between bone mineral density and hearing loss in osteogenesis imperfecta. *Laryngoscope.* 2012;122(2):401-8.
3. Debette S, Germain DP. Neurologic manifestations of inherited disorders of connective tissue. In: Biller J, Ferro JM, eds. *Handbook of neurology.* Paris: Elsevier; 2014. p. 565-76.
4. Khandanpour N, Connolly DJ, Raghavan A, Griffiths PD, Hoggard N. Craniospinal abnormalities and neurologic complications

Treatment strategies vary according to the severity of the disease, age, and functional status of patients. The impact of the disease ranges from subtle restrictions, such as avoiding contact sports, to orthopedic interventions and rehabilitation.<sup>1</sup> The goals of treatment are to maximize mobility and competencies, as well as to decrease bone pain and fragility.<sup>6</sup> Bisphosphonates represent an important advancement in treatment as it increases BMD and reduces the risk of vertebral fractures.<sup>1,3,4</sup> Vitamin D also has an important role in reducing the risk of fractures.<sup>3</sup>

## CONCLUSIONS

The patient initially complained of symptoms related to CSF leak. This is unique presentation, along with the medical history and complementary exams, led to the diagnosis of OI. Although hydrocephalus and craniocervical abnormalities were verified by imaging, the patient did not exhibit neurological symptoms. This may have been due to the CSF leak, which may have reduced the intracranial pressure to normal levels. Thus, this case demonstrates that identifying the underlying causes of presumed idiopathic CSF leaks is critical to patient treatment.

Furthermore, treating the patient in this case is challenging itself. In particular, determine whether the hydrocephalus or the CSF leak should be corrected first is critical to ensuring good patient outcomes. Considering that the CSF leak is a consequence of hydrocephalus, it must be treated first to prevent the progression of the leakage. Repairing the CSF leak is necessary, to reduce the risk of complications, such as meningitis. In OI, however, bone fragility may reduce the efficacy of surgery, since, even if the fistula repair is successful, new CSF leaks may develop subsequently at other sites. In the present case, medical therapy was performed and the patient is currently responding well to acetazolamide, associated with furosemide, with a considerable reduction in the severity of her rhinorrhea.

Therefore, more studies are needed to establish a clinical treatment for OI that could improve bone mineral density, prevent complications, and enhance surgical outcomes.

of osteogenesis imperfecta: imaging overview. *Radiographics.* 2012;32(7):2101-12.

5. Fotiadou AN, Calleja M, Hargunani R, Keen R. Skeletal manifestations of osteogenesis imperfecta. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2016;20(3):279-86.

6. Harrington J, Sochett E, Howard A. Update on the evaluation and treatment of osteogenesis imperfecta. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(6):1243-57.

7. Swinnen FK, Dhooze IJ, Coucke PJ, D'Eufemia P, Zardo P, Garretsen TJ, et al. Audiologic phenotype of osteogenesis imperfecta: use in clinical differentiation. *Otol Neurotol.* 2012;33(2):115-22.

8. Reinstein E, Pariani M, Bannykh S, Rimoin DL, Schievink WI. Connective tissue spectrum abnormalities associated with spontaneous cerebrospinal fluid leaks: a prospective study. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(4):386-90.

9. Pinter NK, McVige J, Mechtler L. Basilar invagination, basilar impression, and platybasia: clinical and imaging aspects. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(8):49.

**How to cite:**

Pompeu CM, Matos AC, Pompeu MM, Meireles LF, Dias DA, Gomes EF. Osteogenesis imperfecta and cerebrospinal fluid leak: a unique presentation and treatment challenge. *Rev Med UFC.* 2019 out-dez;59(4):74-78.

# Alternativa de abordagem endovascular para hematoma em expansão pós-punção arterial: relato de dois casos

## Alternative endovascular approach for expanding hematoma after arterial puncture: report of two cases

Marco Aurélio Barroso Aguiar Filho<sup>1</sup>. Frederico Augusto de Carvalho Linhares Filho<sup>1</sup>. João Edison de Andrade Filho<sup>1</sup>. Matheus Duarte Pimentel<sup>1</sup>. Francisca Jovita de Oliveira Veras Albuquerque<sup>1</sup>. Carmelo Silveira Carneiro Leão Filho<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

O crescente número de procedimentos endovasculares realizados mundialmente fez com que seja mais notável a incidência de complicações iatrogênicas decorrentes de punções arteriais, com taxas desses eventos variando de 0,5 a 11%. Abordagens convencionais com compressão local, uso de dispositivos de fechamento de punção, são utilizadas com frequência, mas alguns casos mais complexos requerem abordagem cirúrgica. Técnicas endovasculares mostram-se como alternativas cada vez mais descritas para reparo cirúrgico destas complicações por sua eficácia, segurança e menor morbidade. Nesse relato ilustramos casos de dois pacientes portadores de hematomas expansivos pós-punção arterial nos quais foi empregada, com sucesso, técnica de insuflação de cateter-balão para hemostasia endovascular dos pontos de hemorragia arterial. Esta abordagem foi satisfatória, com resolução da complicação vascular e evitando maior morbidade.

**Palavras-chave:** Procedimentos endovasculares. Cateterismo periférico. Doença arterial periférica. Hematoma.

### ABSTRACT

The increasing number of endovascular procedures performed worldwide made the incidence of iatrogenic complications from arterial punctures more relevant, with rate of these events ranging from 0.5 to 11%. Conventional approaches involving local compression, use of puncture closure devices, are frequently used, but in cases with higher complexity, a surgical approach is usually required. Endovascular techniques are increasingly described as alternatives for surgical repair of these complications due to their efficacy, safety and lower morbidity. In this report, we illustrate the cases of two patients with post-puncture expansive hematomas in which a technique of balloon catheter insufflation for endovascular hemostasis of the arterial hemorrhage points was successfully used. This approach was satisfactory, with resolution of the vascular complication, and avoiding greater morbidity.

**Keywords:** Endovascular procedures. Peripheral catheterization. Peripheral artery disease. Hematoma.

**Autor correspondente:** Marco Aurélio Barroso Aguiar Filho, Rua Professor Francisco Gonçalves, 1271, Aldeota, Fortaleza, Ceará. CEP: 60192-170. Telefone: +55 85 99999-2119. E-mail: drmarcovascular@gmail.com

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

Recebido em: 23 Dez 2018; Revisado em: 14 Mar 2019; Aceito em: 08 Abr 2019.

## INTRODUÇÃO

O número de procedimentos cirúrgicos endovasculares apresenta crescente aumento nos últimos anos. Associado a isto, tornou-se mais frequente a necessidade de punções arteriais femorais para procedimentos diagnósticos e terapêuticos da medicina intervencionista, com os índices de complicações iatrogênicas tornando-se mais relevantes, uma vez que estas técnicas de punção apresentam elevado nível de complexidade, com longa curva de aprendizado e seguindo em adaptação.<sup>1-4</sup>

Em grandes centros, a incidência de complicações ainda varia de 0,5 a 11%, a depender de fatores procedurais, e de fatores de risco apresentados pelos pacientes.<sup>1,2,3,5</sup> Estes eventos decorrentes dos acessos arteriais incluem complicações vasculares como: hemorragias, formação de hematomas, de pseudoaneurismas, de fistulas arteriovenosas, bem como ocorrência de trombose, embolização distal, e dissecação arterial.<sup>1,3,5</sup> Complicações não vasculares como dano a nervos, infecção local e formação de linfocele também são relatadas.<sup>1,3</sup>

Quando ocorrem complicações vasculares como as descritas anteriormente, cerca de 21% dos pacientes necessitam de correção cirúrgica para evitar complicações maiores.<sup>1,5</sup> Dessa forma, o desenvolvimento de novas abordagens menos invasivas, sobretudo por via endovascular, vem sendo aspecto enfocado por diversas instituições visando resolução destes eventos adversos com menor morbidade e mortalidade.<sup>3-7</sup>

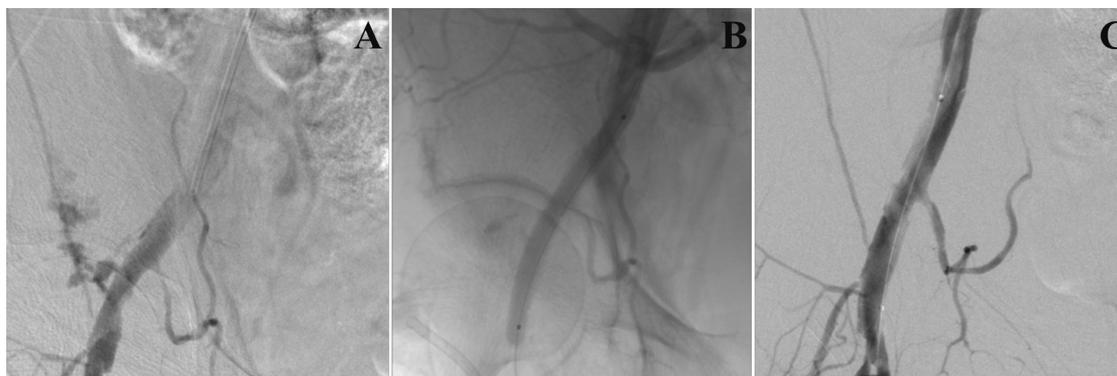
O objetivo deste relato é ilustrar dois casos de pacientes portadores de hematoma expansivo pós-punção arterial nos quais abordagens endovasculares alternativas foram empregadas para correção do quadro.

## RELATOS DE CASO

### Caso 1

Paciente de 83 anos, sexo feminino, hipertensa, diabética, ex-tabagista, apresentava doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) dos eixos aorto-iliaco e fêmoro-poplíteo com lesão trófica do membro inferior direito. Submetida a tratamento endovascular de DAOP com proposta de punção anterógrada da artéria femoral comum direita. Evoluiu no intraoperatório com hematoma em expansão na região inguinal e retroperitoneal, além de aumento sensível de frequência cardíaca e queda de pressão arterial sem configurar um choque hipovolêmico, respondendo satisfatoriamente à reposição volêmica. Realizado arteriografia de controle que evidenciou extravasamento de contraste em artéria ilíaca externa por orifício causado por tentativas de punções no procedimento em questão. Por ser um local de compressão impossibilitada, pelo fato do serviço não dispor de *stent* revestido (realidade de muitos serviços de hospital público), foi optado por realizar punção de artéria braquial esquerda (punção de femoral comum contra-lateral seguida de “*cross-over*” impossibilitada porque a paciente realizou um “*kissing-stent*” previamente) com aposicionamento de introdutor 5F sob a técnica de Seldinger, cateterização de artéria ilíaca externa direita com guia hidrofílico 0,035”x260 cm e cateter Berenstein 5F. Realizado arteriografia pelo cateter para confirmação do local do sangramento. Posicionado cateter-balão semi-complacente 6x60 mm, sendo insuflado por 3 minutos para realizar hemostasia. Imagem pós-balonamento evidenciando sucesso no tamponamento do orifício e ausência de repercussão trombótica nos vasos distais ao local de oclusão. Realizado ultrassonografia (US) com Doppler que demonstrou hematoma sem novos sinais de expansão, sem a presença de pseudoaneurisma e sem sinais de sangramento (Figura 1).

**Figura 1.** Angiografia evidenciando procedimento realizado para correção de hematoma pós punção arterial no paciente do caso 1.



**Nota:** em sequência, extravasamento de contraste por orifício sangrante em artéria ilíaca externa com balonamento hemostático e imagem de controle.

### Caso 2

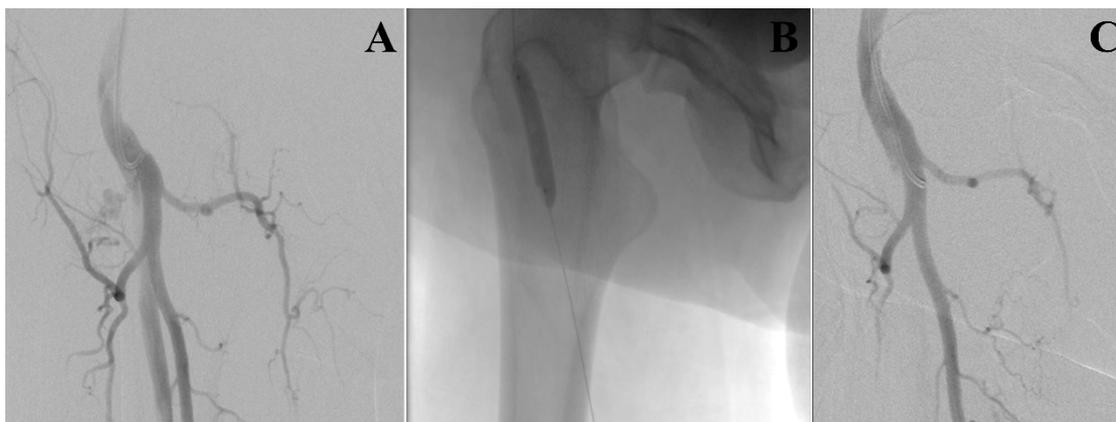
Paciente de 63 anos, sexo feminino, hipertensa, diabética. Submetida a cateterismo cardíaco diagnóstico com punção

retrograda da artéria femoral comum direita. Evoluiu logo após a retirada do introdutor com hematoma em expansão em região inguinal direita e hipotensão, chegando a níveis pressóricos de 70x40 mm, sendo necessárias medidas de

ressuscitação volêmica com sucesso. Após estabilização, realizou angiotomografia que evidenciou um orifício com sangramento ativo em terço proximal de artéria femoral profunda direita. Pela impossibilidade de compressão e pela indisponibilidade de *stent* revestido no serviço, foi optado por tentativa de hemostasia endovascular com cateter-balão de urgência em sala de hemodinâmica híbrida. Realizado punção retrógrada de artéria femoral comum contralateral com aposição de introdutor 5F, cateterização de artéria femoral profunda direita com guia hidrofílico 0,035"×260 cm

e cateter mamária 5F. Realizada arteriografia pelo cateter que evidenciou extravasamento de contraste por orifício de punção do cateterismo cardíaco. Posicionado cateter-balão semi-complacente 5x40 mm em local do sangramento para tentativa de hemostasia por 3 minutos. Imagem arteriográfica de controle não demonstrou sangramento e nem oclusão arterial distal ao balonamento. US com Doppler pós procedimento evidenciou presença de hematoma sem sinais de expansão, bem como ausência de sangramento ativo e de pseudoaneurisma (Figura 2).

**Figura 2.** Angiografia evidenciando procedimento realizado para correção de hematoma pós punção arterial no paciente do caso 2.



**Nota:** em sequência, extravasamento de contraste por orifício sangrante em artéria femoral profunda com balonamento hemostático e imagem de controle.

## DISCUSSÃO

Hematomas são as complicações vasculares mais comuns dos procedimentos endovasculares.<sup>1,3</sup> Fatores de risco apresentados pelos pacientes para estes eventos apresentam relevância e incluem: presença de hipertensão arterial, de obesidade mórbida, de disfunção renal, de aterosclerose periférica grave, punção realizada em pacientes do sexo feminino, e naqueles acima de 65 anos, bem como uso prolongado de anticoagulantes, de anti-agregantes plaquetários, de trombolíticos, e impossibilidade de manter o repouso do membro.<sup>1,3,5,8</sup>

Como fatores procedurais relacionados a sua incidência de complicações são descritos o uso de introdutores de grande calibre, tempo de procedimento prolongado, uso de doses altas de anticoagulantes, tentativas múltiplas de punção arterial, falha de dispositivos de fechamento vascular, compressão inadequada e técnica inadequada de acesso vascular, com autores relatando que até 71% destas complicações de punção na artéria femoral seriam decorrentes de punção em sítios anatômicos inapropriados.<sup>3,8,9</sup> Ressalta-se que a punção da parede posterior do vaso causa um sangramento contínuo durante todo procedimento, sendo muitas vezes despercebido pelo realizador. No caso de uma artéria calcificada, achado frequente em pacientes portadores de DAOP como os ilustrados neste relato, sua parede é pouco elástica e pode ocorrer sangramento ao redor da bainha,

principalmente quando há necessidade de anticoagulação e em procedimentos com manipulação de vários cateteres e fios guia.<sup>1,2,3,5,8</sup>

A conjunção destes fatores pode propiciar a formação de hematomas, que em sua maioria, podem ser controlados pela simples compressão manual que age tamponando o orifício sangrante e evitando sua expansão.<sup>1,2,3,5</sup> No entanto, nos casos de grandes hematomas que causam compressões de estruturas vizinhas, contínua perda sanguínea com necessidade de transfusões, síndrome compartimental e necrose de pele, além de hematoma em expansão com o orifício sangrante não tamponado, configurando hemorragia ativa, o tratamento cirúrgico acaba sendo de escolha, sendo necessário em diversos casos a utilização de incisões convencionais, com possibilidade de ocorrência de outras complicações não-vasculares. O uso de técnicas endovasculares em casos selecionados pode ser alternativa de tratamento segura, com menores custos e taxas de morbidade, possibilitando resolução destes eventos na própria sala de hemodinâmica.<sup>2,3,5,7,9</sup>

Nos casos apresentados, foi optado realizar uma tentativa de oclusão do orifício com cateter-balão pela impossibilidade de compressão pela anatomia dos vasos e como medida menos invasiva que a cirurgia convencional. A alternativa foi satisfatória, evitando uma conduta mais agressiva, diminuindo perdas sanguíneas com necessidade de hemoderivados, cicatrizes extensas e infecções de sítio cirúrgico.

## REFERÊNCIAS

1. Tsetis D. Endovascular treatment of complications of femoral arterial access. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(3):457-68.
2. Bhatti S, Cooke R, Shetty R, Jovin IS. Femoral vascular access-site complications in the cardiac catheterization laboratory: diagnosis and management. *Interv Cardiol*. 2011;3(4):503-14.
3. Tsetis DK, Perdikakis E, Kehagias E. Percutaneous treatment of iatrogenic femoral artery access complications. *Hell J Radiol*. 2017;2(2):51-65.
4. Kufner S, Cassese S, Groha P, Byrne RA, Schunkert H, Kastrati A, et al. Covered stents for endovascular repair of iatrogenic injuries of iliac and femoral arteries. *Cardiovasc Revasc Med*. 2015;16(3):156-62.
5. Ahmad F, Turner SA, Torrie P, Gibson M. Iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms-a review of current methods of diagnosis and treatment. *Clin Radiol*. 2008;63(12):1310-6.
6. Koreny M, Riedmüller E, Nikfardjam M, Siostrzonek P, Müllner M. Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;291(3):350-7.
7. Kent KC, McArdle CR, Kenned B, Baim DS, Anninos E, Skillman JJ. A prospective study of the clinical outcome of femoral pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas induced by arterial puncture. *J Vasc Surg*. 1993;17(1):125-33.
8. Sherev DA, Shaw RE, Brent BN. Angiographic predictors of femoral access site complications: implication for planned percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;65(2):196-202.
9. Deser SB. Life-threatening hematoma after recurrent femoral artery puncture on a patient with massive pulmonary embolism: life-threatening femoral hematoma. *International Journal of the Cardiovascular Academy*. 2017;3(3-4):83-4.

### Como citar:

Aguiar MA Filho, Linhares FA Filho, Andrade JE Filho, Pimentel MD, Albuquerque FJ, Leão CS Filho. Alternativa de abordagem endovascular para hematoma em expansão pós-punção arterial: relato de dois casos. *Rev Med UFC*. 2019 out-dez;59(4):79-82.

# Nefrite intersticial induzida por mesalazina em gêmeos monozigóticos portadores de doença inflamatória intestinal – relato de caso

## Mesalazine-induced interstitial nephritis in monozygotic twins with inflammatory bowel disease - case report

José Célio Costa Lima Filho<sup>1</sup>. Maurício Yukio Ogawa<sup>2</sup>. Tacilla Hanny de Souza Andrade<sup>3</sup>. Sami de Andrade Cordeiro Gadelha<sup>1</sup>. Sonia Leite da Silva<sup>1</sup>. Claudia Maria Costa de Oliveira<sup>1</sup>. Anaiara Lucena Queiroz<sup>1</sup>.

1 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

A doença inflamatória intestinal (DII) possui etiologia incerta, mas fatores ambientais, genéticos e imunológicos podem juntos justificar a patogênese, clínica e prognóstico desses pacientes. A manifestação clínica é diversa, sendo o acometimento renal um dos mais prevalentes, quando se exclui o trato gastrointestinal. Ademais, o papel genético na DII já foi mostrado em diversos trabalhos, principalmente em irmãos monozigóticos. A indução e manutenção do tratamento de casos leves/moderados de pacientes em remissão clínica apresenta boa eficácia com o uso de ácido 5-aminosalicílicos (mesalazina). Essa medicação, apesar de raro, também pode levar ao acometimento renal, com a nefrite intersticial sendo uma das principais etiologias. A seguir, descrevemos o caso de irmãos monozigóticos portadores de DII que desenvolveram nefrite intersticial em vigência de tratamento com mesalazina.

**Palavras-chave:** Doenças inflamatórias intestinais. Mesalazina. Ácidos aminossalicílicos. Nefrite intersticial. Gêmeos monozigóticos.

### ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) has uncertain etiology, but environmental, genetic and immunological factors may together justify the pathogenesis, clinical and prognosis of these patients. The clinical manifestation is diverse, with renal involvement being one of the most prevalent. In addition, the genetic role for IBD has already been shown in several studies, especially in monozygotic siblings. The induction and maintenance of the treatment of mild / moderate cases of patients in clinical remission shows good efficacy with the use of 5-aminosalicylic acid (mesalazine). This medication, although rare, may also have renal involvement with interstitial nephritis being one of the main etiologies. Next, we describe the case of monozygotic IBD siblings who developed interstitial nephritis during treatment with mesalazine.

**Keywords:** Inflammatory bowel diseases. Mesalazine. Aminosalicylic acids. Interstitial nephritis. Monozygotic twin.

**Autor correspondente:** José Célio Costa Lima Filho, Rua Coronel Nunes de Melo, 1315, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-160. Telefone: +55 85 99624-0916. E-mail: celiofilho\_lima@yahoo.com.br

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

Recebido em: 21 Nov 2018; Revisado em: 04 Feb 2019; Aceito em: 04 Mai 2019.

## INTRODUÇÃO

Doença inflamatória intestinal (DII) corresponde a um processo inflamatório, cursando com quadros remitentes e recorrentes de diarreia sanguinolenta associado a dor abdominal, sendo um diagnóstico de exclusão, após descartadas causas metabólicas, tóxicas, isquêmicas, radiação. É dividida em dois grupos de patogenia, clínica e tratamento diferentes que são a Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI) e a Doença de Chron (DC). Apesar dessa divisão, a etiologia de ambas parece ser ainda desconhecida, podendo ser de origem multifatorial: genética, imunológica e ambiental.<sup>1</sup> O risco é dez vezes maior para familiares de pacientes com DII. Ademais, irmãos monozigóticos parecem ter maior concordância do que irmãos dizigóticos no diagnóstico de RCUI.<sup>2,3</sup>

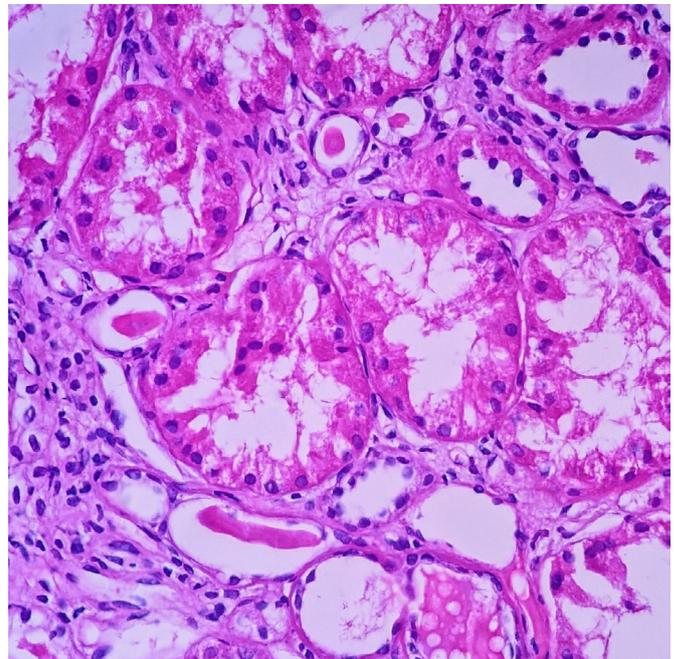
O envolvimento renal e urológico dos pacientes com DII ocorre em cerca de 4 a 23% dos pacientes, sendo o acometimento de parênquima renal considerado raro.<sup>4</sup> Associado a isso, o tratamento da DII, principalmente nos casos de manutenção leve-moderado, é feito por meio do Ácido 5-aminossalicílico (Mesalazina), existindo diversos relatos de doença renal, apesar de prevalência rara, associada a esse fármaco, principalmente, nefrite intersticial e síndrome nefrótica.<sup>5</sup>

Descrevemos a seguir, um caso de dois irmãos monozigóticos portadores de Doença Inflamatória Intestinal sob uso de Mesalazina para controle da doença, com posterior desenvolvimento de nefrite intersticial.

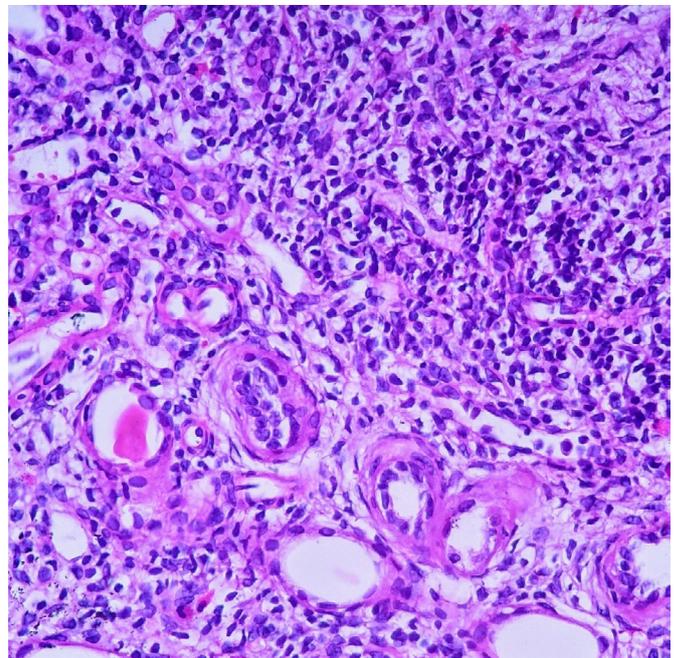
## RELATO

Caso 1 – Masculino, 23 anos, iniciou quadro de diarreia sanguinolenta associado a dor abdominal em 2015, sendo diagnosticado com RCUI e realizado tratamento de manutenção com Prednisona 60 mg/dia por 06 meses e Mesalazina 2.400 mg/dia. Apresentou elevação de creatinina cerca de um ano após início do tratamento, sendo suspenso a Mesalazina e encaminhado ao nosso serviço para acompanhamento. Exames (10/12/17) evidenciaram creatinina: 3,8 mg/dl (Taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula CKD-EPI, 21 ml/min/1,73m<sup>2</sup>); Ureia: 80 mg/dl; HbsAg: Não reagente (NR); Anti-Hbs: Reagente (Rea); Anti-HCV: NR; Anti-HAVIgM: NR; Anti-HAVIgG: Reag; Anti-HbCIgM: NR; Anti-HbCIgG: NR; Anti-HIV: NR; FAN: NR; Complemento (C3 e C4): Sem alterações; p-ANCA: NR; c-ANCA: NR; Índices hematimétricos sem alterações. Sumário de Urina (SU) (10/12/17): Ausência de hemoglobina e proteína. Ultrassom de vias urinárias (18/11/17): Normal. (Rim direito: 10,0 x 4,2 x 5,0 cm; Rim esquerdo: 10,1 x 4,5 x 5,1 cm). Biópsia renal (08/02/18) com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário intersticial moderado associado a eosinófilos e moderada fibrose associada a atrofia tubular. Os túbulos exibem cilindros hialinos, focos de tubulite, e em revestimento, apagamento nuclear e descamação, com perda de bordas em escova. Tais alterações são sugestivas de nefrite tubulointersticial induzida por droga (Figura 1 e 2). Imunofluorescência indireta negativas para C3, C1q, fibrinogênio, IgM, IgG, IgA, Kappa, Lambda.

**Figura 1.** Túbulos proximais com perda de borda em escova, descamação e cariólise, bem como túbulos contendo cilindros hialinos (HE, 400x).



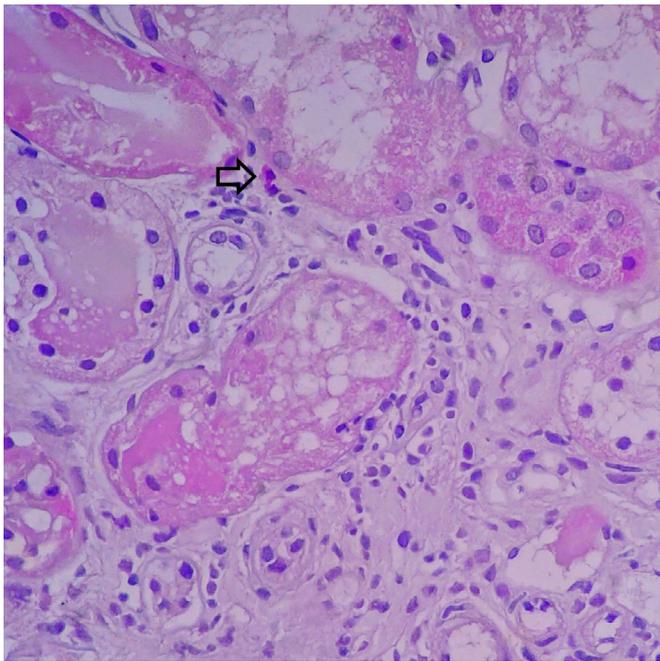
**Figura 2.** Infiltrado inflamatório intersticial linfocitário intenso com eosinófilos, além de túbulos atrofícos (HE, 400x).



Caso 2 – Masculino, 23 anos, iniciou quadro de diarreia sanguinolenta associada a dor abdominal de forte intensidade em 2015, sendo diagnosticado com RCUI e realizado tratamento de manutenção com mesalazina 2.400 mg/dia e prednisona 60 mg/dia por 06 meses. Apresentou elevação de creatinina cerca de seis meses após início do tratamento,

sendo suspensa a medicação e encaminhado ao nosso serviço para acompanhamento. Exames (18/01/18): Ureia: 66 mg/dl; Creatinina: 2,6 mg/dl (Taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula CKD-EPI, 33ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Índices hematimétricos normais. HbsAg: NR; Anti-Hbs: Reagente (Rea); Anti-HCV: NR; Anti-HAVIgM: NR; Anti-HAVIgG: Reag; Anti-HbCIgM: NR; Anti-HbCIgG: NR; Anti-HIV: NR; FAN: NR; Complemento (C3 e C4): Sem alterações; p-ANCA:NR; c-ANCA: NR; SU (26/02/18): +/4+ de hemoglobina, bacteriúria discreta e ausência de proteínas. Biópsia renal (22/03/18) com infiltrado inflamatório intersticial linfocitário discreto com raros eosinófilos, além de túbulos proximais com descamação, cariólise, perda de borda em escova e alterações nucleares sugestivas de reparo em epitélio de revestimento compatível com nefrite intersticial leve por fármacos (Figura 3). Imunofluorescência indireta negativas para C3, C1q, Fibrinogênio, IgM, IgA, IgG, Kappa, Lambda.

**Figura 3.** Infiltrado inflamatório intersticial linfocitário discreto com raros eosinófilos, além de túbulos proximais com descamação, cariólise, perda de borda em escova e alterações nucleares sugestivas de reparo em epitélio de revestimento (HE, 400x).



## DISCUSSÃO

O envolvimento genético na gênese da DII ainda não é claro, mas diversos estudos epidemiológicos demonstram o seu papel.<sup>1,2,3</sup> A alta concordância entre gêmeos monozigóticos em relação aos dizigóticos reforça tal caráter.<sup>3</sup> Alguns estudos sugerem ainda que esse componente genético é mais associado à etiologia da RCUI comparado à DC.<sup>6</sup> A correlação temporal da sintomatologia evidenciada mostrada no relato costuma ser o mais prevalente, apesar de existir relato de diferença de décadas entre a sintomatologia de gêmeos.<sup>6</sup>

As complicações renais ou urológicas na DII não são raras, com prevalência de 4 a 23%, sendo as mais comuns: litíase renal, fistula enterovesical ou obstrução ureteral.<sup>4</sup> Entre as complicações renais, as mais prevalentes são lesão renal aguda, anormalidades glomerulares e proteinúria tubular.<sup>5</sup> Um estudo retrospectivo de biópsias renais de pacientes com DII mostrou a Nefropatia associada a IgA e Nefrite intersticial como as mais prevalentes nesses pacientes.<sup>7</sup> O risco de tais complicações é potencializado pelo uso de medicamentos, em especial, o ácido 5-aminosalicílico.<sup>5</sup>

O ácido 5-aminosalicílico (mesalazina) foi desenvolvida a partir da sulfasalazina em 1977, sendo uma medicação considerada eficaz para a indução e manutenção da remissão clínica em pacientes com DII, proporcionando um melhor perfil de tolerabilidade em relação a seu antecessor.<sup>8,9,10</sup> Apesar disso, os efeitos colaterais renais da mesalazina, apesar de raros, podem impactar na morbidade dos pacientes, inclusive com risco de evolução para doença renal terminal.<sup>8</sup> Tais efeitos parecem não ter relação com a posologia e o tempo administrado, acreditando-se ter característica idiossincrática.<sup>8,11</sup>

O acometimento renal mais prevalente da mesalazina é a nefrite intersticial, seja aguda ou crônica, mas também é associado ao seu uso: glomerulonefrite, nefropatia por lesão mínima com síndrome nefrótica e há até mesmo relato de diabetes insipidus nefrogênica.<sup>12,13</sup> Alguns autores questionam se o substrato genético também não teria influência para o desenvolvimento dessas lesões. Um trabalho sugeriu que alterações de alelos do sistema leucocitário humano (HLA) poderia ser um fator de risco, mas com baixa frequência e utilidade clínica limitada.<sup>14</sup>

O diagnóstico desses pacientes consiste na suspeição clínica em pacientes sob uso de mesalazina e que apresentam queda da função renal. Apesar disso, ainda é motivo de controvérsia a relação custo-benefício de avaliação rotineira da função renal.<sup>8,14</sup> O tratamento desses pacientes consiste na suspensão da medicação assim que identificado alterações, com a maioria dos pacientes apresentando recuperação da função renal. O prognóstico desses pacientes parece ter grande relação com o tempo de diagnóstico, apresentando desfecho mais favorável aqueles em que o diagnóstico é feito dentro de 10 meses.<sup>8</sup> Cerca de 10% desses pacientes acabam por evoluir para doença renal terminal.<sup>11</sup> O paciente do caso 1 evoluiu para doença em estágio terminal, enquanto o caso 2 apresentou melhora parcial da função renal após suspensão da medicação, com taxa de filtração glomerular, segundo a fórmula CKD-EPI, aumentando para 41 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

## CONCLUSÃO

A DII, apesar das incertezas sobre sua etiologia, apresenta uma predisposição genética, vista em vários estudos epidemiológicos. A prevalência entre irmãos monozigóticos reforça essa possibilidade.<sup>6</sup> A DII associada ao uso de mesalazina pode culminar em uma diversidade de patologias

renais, sendo a nefrite intersticial uma das mais prevalentes.<sup>7</sup> Os casos apresentados são uma valorosa contribuição à literatura médica, tendo em vista que só foi encontrado um relato semelhante.<sup>15</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Xia B, Crusius JB, Meuwissen SG, Peña AS. Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies. *World J Gastroenterol*. 1998;4(1-6):446-58.
2. Clark SJ, Saag MS, Decker DW, Campbell-Hill S, Roberson JL, Veldkamp PJ, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1991;324(14):954-60.
3. Horiya M, Kakizaki S, Teshigawara K, Kikuchi Y, Hashida T, Tomizawa Y, et al. Concordance of ulcerative colitis in monozygotic twin sisters. *World J Gastroenterol*. 2005;11(47):7547-9.
4. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, McCarthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(4):504-14.
5. Van Staa TP, Travis S, Leufkens HG, Logan RF. 5-Aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1733-9.
6. Cleymans J, Thews RL. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Zeitschrift für Phys C Part Fields*. 1990;45(3):391-7.
7. Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(2):265-70.
8. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(5):629-38.
9. Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci*. 2002;47(3):471-88.
10. Chester AC, Diamond LH, Schreiner GE. Hypersensitivity to salicylazosulfapyridine renal and hepatic toxic reaction. 1978;138:1138-9.
11. Arend LJ, Springate JE. Interstitial nephritis from mesalazine: case report and literature review. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(5):550-3.
12. Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Stefanidis I, Potamianos SP. Drug-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;119(2):c89-c96.
13. Skalova S, Dedek P, Pozler O, Podhola M. Mesalazine-induced interstitial nephritis. *Ren Fail*. 2009;31(2):159-61.
14. Heap GA, Weedon M, Edney N, Bewshea C, Annese V, Beckly J, et al. Clinical features and HLA association of 5-Aminosalicylate (5-ASA) induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(2):149-58.
15. Sato H, Umemura K, Yamamoto T, Sato H. Interstitial nephritis associated with ulcerative colitis in monozygotic twins. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:10-3.

## CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todo o trabalho foi conduzido de forma ética seguindo critérios estabelecidos pela Declaração de Helsinki com as suas modificações (Bull World Health Organ. 2001;79:373-374).

### Como citar:

Lima JC Filho, Ogawa MY, Andrade TH, Gadelha SA, Silva SL, Oliveira CM, et al. Nefrite intersticial induzida por mesalazina em gêmeos monozigóticos portadores de doença inflamatória intestinal – relato de caso. *Rev Med UFC*. 2019 out-dez;59(4):83-86.

# Cuidados perioperatórios em transplante de pâncreas

## Perioperative care in pancreatic transplantation

Bruno Barbosa Papaléo Filho<sup>1</sup>. Flávio Lobo Maia<sup>1,2</sup>. Marcelo Lima Mont'Alverne Rangel<sup>1,2</sup>. Josiane dos Santos Garcez<sup>1</sup>. Lia Cavalcante Cezar<sup>1,2</sup>.

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

### RESUMO

Diabéticos insulino dependentes são susceptíveis a altas taxas de complicações secundárias. O transplante de pâncreas teve início na Universidade de Minnesota em 1966, com altas taxas de insucessos. Porém, recentemente, este procedimento tem obtido melhores resultados, conjuntamente com outros transplantes de órgãos. Neste trabalho serão abordadas etiologia, fisiopatologia, técnica cirúrgica e as condutas referentes ao manejo anestésico pré, intra e pós-operatório no receptor de transplante de pâncreas. **Objetivo:** Abordar de forma objetiva o transplante de pâncreas, suas indicações e modalidades, tendo como foco o manejo anestésico perioperatório e uniformizar suas condutas. **Método:** Pesquisa bibliográfica nos sites periódicos Scielo, Pubmed, BVS e Lilacs referente às palavras-chave, assim como na literatura clássica atual. **Resultado:** Maior uniformização nas condutas anestésicas e fornecimento de uma fonte objetiva de pesquisa e protocolo de condutas direcionado para a prática da anestesia no transplante de pâncreas. **Conclusão:** A anestesia no transplante de pâncreas necessita experiência, habilidades técnicas e conhecimentos específicos para o seu correto manejo, visando o melhor prognóstico para o paciente.

**Palavras-chave:** Transplante. Anestesia. Pâncreas. Diabetes Mellitus.

### ABSTRACT

Insulin dependent diabetics are susceptible to high rates of secondary complications. Pancreas transplantation began at the University of Minnesota in 1966, with high failure rates. However, recently, this procedure has obtained better results, in conjunction with other organ transplants. In this paper, the etiology, pathophysiology, risk factors, surgical technique and the management of pre, intra and postoperative anesthetic management in the recipient of pancreas transplantation will be addressed. **Objective:** Objectively approach the transplantation of pancreas, its indications and modalities, focusing on perioperative anesthetic management and standardizing its conducts. **Method:** Bibliographic search in Scielo, Pubmed, BVS and Lilacs periodical sites for keywords, as well as in current classical literature. **Result:** Greater uniformity in anesthetic conducts and supply of an objective source of research and protocol of conducts directed to the practice of anesthesia in the transplantation of pancreas. **Conclusion:** Anesthesia in pancreas transplantation requires experience, technical skills and specific knowledge for its correct management, aiming at the best prognosis for the patient.

**Keywords:** Transplantation. Anesthesia. Pancreas. Diabetes Mellitus.

**Autor correspondente:** Bruno Barbosa Papaléo Filho, Travessa Hilnete, número 99, Dionísio Torres, Fortaleza, Ceará. CEP: 60135-210. Telefone: +55 85 99982-3014. E-mail: brunofilho.barbosa@hotmail.com

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

Recebido em: 05 Jan 2018; Revisado em: 19 Mar 2018; Aceito em: 23 Abr 2019.

## INTRODUÇÃO

Kelly e Lillehei, da Universidade de Minnesota, realizaram o primeiro transplante de pâncreas em humanos, com ligadura do ducto pancreático para controle da secreção exócrina do pâncreas e muitas técnicas diferentes foram descritas nas duas décadas seguintes. O objetivo do transplante de pâncreas é melhorar a qualidade de vida dos pacientes diabéticos tipo 1, retardando ou mesmo, impedindo a progressão das complicações do diabetes mellitus (DM), a fim de estabelecer um estado de normoglicemia insulino-independente. Vários estudos indicam que apenas o controle rigoroso da glicemia previne efetivamente a progressão da retinopatia, nefropatia, polineuropatia e vasculopatia diabética.<sup>1</sup>

Existem 3 categorias de transplante de pâncreas:

1. O Transplante de Pâncreas Isolado (TPA) é indicado para pacientes diabéticos com hiperlabilidade, que se apresentam em coma tanto por hiperglicemia como por hipoglicemia;
2. Transplante de Pâncreas e Rim Simultâneo (SPK) é indicado para pacientes diabéticos e nefropatas em diálise, com insuficiência renal crônica;
3. Transplante de Pâncreas após Transplante de Rim (PAK) é indicado para pacientes diabéticos que têm deterioração do enxerto renal por piora do diabetes.<sup>1</sup>

Geralmente, o pâncreas inteiro é transplantado de doadores falecidos. Mais raramente, o pâncreas distal é transplantado de um doador vivo.<sup>2</sup>

## OBJETIVO

Abordar de forma objetiva o transplante de pâncreas, suas indicações e modalidades, tendo como foco o manejo anestésico perioperatório e uniformizar suas condutas.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo bibliográfico, com pesquisa de dados publicados em periódicos na base de dados Scielo, Pubmed, BVS e Lilacs. A partir dos artigos obtidos foi selecionado os de maior relevância sobre o tema abordado.

## INDICAÇÕES PARA O TRANSPLANTE DE PÂNCREAS E RIM-PÂNCREAS

O transplante de pâncreas permite uma oferta de insulina endógena para pacientes com DM insulino-dependente.

Os transplantes SPK e PAK são indicados em pacientes com diabetes e insuficiência renal crônica (IRC) que são considerados candidatos apropriados para transplante renal ou que já foram submetidos a transplante renal.

A PTA (*pancreas transplant alone*) é indicada em pacientes com diabetes que não necessitam de transplante renal e têm história de complicações metabólicas frequentes e graves ou

problemas para manter a terapia com insulina, ocasionando complicações diabéticas intratáveis.

A maior parte dos pacientes submetidos ao transplante de pâncreas tem diabetes mellitus tipo 1. As indicações raras para o transplante de pâncreas são casos selecionados de diabetes mellitus tipo 2, pancreatite crônica com deficiência endócrina, fibrose cística com deficiência endócrina e pancreatectomia total anterior.

Entre os pacientes com diabetes e IRC, os menores de 50 anos têm uma sobrevida melhor do que os pacientes idosos quando submetidos a transplante de pâncreas simultâneo com transplante renal.

O aumento na sobrevivência na SPK pode ser devido à diminuição nas complicações de doença arterial coronariana (DAC). Para os pacientes com função renal normal que são submetidos ao TPA, a sobrevivência a longo prazo parece ser a mesma que em pacientes que recebem terapia com insulina crônica.<sup>3</sup>

## FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA

O diabetes mellitus tipo 1 desenvolve-se consequentemente à destruição de células beta das ilhotas pancreáticas ocasionando uma perda permanente da produção endógena de insulina, necessitando de terapia de insulina exógena ao longo da vida. A causa subjacente do diabetes mellitus tipo 1 permanece desconhecida. O diabetes mellitus tipo 2 resulta da resistência periférica aos efeitos da insulina. Ambas as doenças produzem aumentos das concentrações de glicose no sangue, resultando em manifestações multiorgânicas do diabetes. Doença coronariana, doença cerebrovascular e doença vascular periférica ocorrem em pacientes com DM devido à aceleração da aterosclerose. Os pacientes com diabetes desenvolvem DAC mais cedo, são mais propensos a ter sintomas atípicos e têm uma maior taxa de mortalidade de infarto agudo do miocárdio (IAM) do que os não diabéticos.

Neuropatias periféricas e autonômicas se desenvolvem devido à DM, ocasionando em gastroparesia, parestesia nas extremidades inferiores, ulcerações, hipotensão ortostática e labilidade hemodinâmica. Os pacientes com diabetes apresentam alta prevalência de cegueira (16%), insuficiência renal (22%), amputação das extremidades inferiores (12%), IAM (21%) e acidente vascular cerebral (AVC) (10%). As complicações agudas do DM tipo 1 tipicamente envolvem condições associadas a hiperglicemia grave, como cetoacidose diabética e coma hiperosmolar não-cetônico hiperglicêmico, enquanto a hipoglicemia é um resultado direto da administração de insulina exógena.<sup>3</sup>

## AVALIAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA E PREPARO PREOPERATÓRIO

A avaliação pré-operatória para o paciente submetido a transplante de pâncreas envolve anamnese, exame físico e

análise de todas as complicações crônicas e potenciais da DM tipo 1. Os centros de transplante de pâncreas realizam um processo abrangente e multidisciplinar de avaliação e seleção antes de listar os candidatos. Esta avaliação deve abordar os sistemas de órgãos mais afetados por diabetes de longa data, incluindo nefropatia, retinopatia, neuropatia e vasculopatias.<sup>4</sup>

A avaliação da presença e gravidade da doença coronariana deve ser realizada em todos os candidatos, incluindo testes de isquemia não invasivos, avaliação da função ventricular e angiografia coronária em pacientes selecionados.<sup>3</sup>

Na maioria dos casos, o transplante de pâncreas envolve um órgão de doador falecido com um tempo de isquemia fria máximo de 24 horas; portanto, o transplante de pâncreas é considerado um procedimento urgente. A avaliação pré-operatória realizada pelo anestesiológista deve se concentrar em qualquer alteração aguda do estado médico do paciente, especialmente aqueles que envolvem complicações diabéticas agudas, como cetoacidose e hipoglicemia. As medidas de glicemia e as administrações de insulina devem ser avaliadas rigorosamente antes da cirurgia. Avaliação da função renal em todos os candidatos é importante, pois a maioria dos pacientes com diabetes listados para o transplante de pâncreas também possui IRC e será submetido a transplante simultâneo de rim – pâncreas (SPK). Uma avaliação completa dos eletrólitos, incluindo a creatinina e o potássio, deve ser obtida antes da cirurgia, pois muitos pacientes são hipercalêmicos e toleram bem esta condição.

A avaliação seriada das últimas medidas de pressão arterial nos pacientes internados deve ser rigorosa, pois a maioria deles apresenta história de hipertensão importante com necessidade de uso de vários medicamentos, principalmente aqueles com IRC. A avaliação pré-operatória do estado do volume intravascular é especial em pacientes com IRC em hemodiálise, pois deve-se evitar tanto desidratação quanto hipervolemia.<sup>3</sup>

Finalmente, deve ser realizado um exame físico direcionado com foco na via aérea e no sistema cardiopulmonar. A incidência de dificuldade na intubação traqueal em pacientes com DM de longa data é verificada com frequência devido a alterações anatômicas da via aérea superior e dificuldade de posicionamento em hiperextensão, principalmente nos pacientes com artrite cervical e obesidade.<sup>3</sup>

É recomendado também incluir na avaliação clínica a checagem da tipagem sanguínea, reserva de hemoderivados e do regime de imunossupressão como a metilprednisona e a timoglobulina.

Esses pacientes diabéticos devem receber no período perioperatório soluções hidroeletrólíticas contendo frutose e medidas glicêmicas horárias.

Podem ser administrados benzodiazepínicos como medicação pré-anestésica.<sup>4</sup> São recomendados procinéticos, que provocam efeito gastropropulsivo associado ao aumento do

tônus do esfíncter esofágico inferior e relaxamento da cárdia (metoclopramida 10mg, ou bromoprida 10mg IV, IM ou VO 60- 90 minutos antes da indução) e antiácidos não particulados que atuam como tampão, reduzindo a acidez de qualquer conteúdo gástrico residual (citrato de sódio 30mL VO 15-20 minutos antes da indução), pois os pacientes diabéticos e aqueles com IRC têm uma alta probabilidade de gastroparesia, aumentando o risco de aspiração de conteúdo gástrico.<sup>3</sup>

O paciente é admitido no hospital em jejum e tem início a preparação para o transplante, com a administração da Metilprednisolona (Solumedrol® 500 mg em SF 0,9% 200 ml em 2 horas), Micofenolato (Myfortic® 360 mg 1 comprimido (cp) VO), Paracetamol 750mg 1 comprimido VO e Fenegan® 25 mg 2 cp VO (medicação pré Thymoglobulina).

Antes da indução anestésica será administrado Omeprazol 40 mg EV, Unasyn® 3,5 g EV (que continuará por 48 horas), Fluconazol 400 mg EV (continuará 200mg EV por 14 dias) e Thymoglobulina® 1,5 mg/Kg/dia (frasco de 25 mg) diluído em 500 ml de SF 0,9% em 6 horas que prosseguirá em dias alternados totalizando 4 doses. A profilaxia com heparina será iniciada após liberação da equipe cirúrgica na dose 5000 UI SC de 8/8h.<sup>5</sup>

## MANEJO ANESTÉSICO INTRAOPERATÓRIO

É necessária anestesia geral em todos os tipos de transplante de pâncreas, sendo recomendada intubação endotraqueal em sequência rápida com pressão cricoide contínua a fim de evitar broncoaspiração. Uma profundidade anestésica adequada e um bom relaxamento muscular são necessários para condições cirúrgicas ótimas.<sup>3</sup>

Deve ser obtido acesso venoso periférico e realizar monitorização com cardioscópio, pressão arterial invasiva e oximetria de pulso antes da indução anestésica, além da capnografia após intubação.<sup>3</sup> Não se deve utilizar membros que contenham fistula arteriovenosa para o acesso venoso.<sup>4</sup> A colocação da linha arterial antes da indução da anestesia pode ser considerada, especialmente em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) grave ou DAC.

O monitoramento arterial é padrão para o transplante de pâncreas já que permite medições de pressão arterial contínua, bem como acesso para análise de gasometria arterial e monitoração de glicemia.<sup>3</sup> No intraoperatório, deve-se manter a pressão arterial próxima de 120 X 80 mmHg.<sup>5</sup>

Um acesso venoso central deve ser puncionado após indução anestésica e através dele serão administrados imunossupressores e drogas vasoativas. O monitoramento da pressão venosa central pode ser usado em alguns centros, no entanto, a utilidade desta prática foi questionada, uma vez que a pressão venosa central pode não ser um indicador confiável da capacidade de resposta a fluido intravascular.<sup>3</sup>

A indução anestésica pode ser feita com propofol ou etomidato e o relaxamento muscular com cisatracúrio. A Succinilcolina também pode ser utilizada, porém aumenta o risco de

hipercalemia. Analgesia é feita principalmente com opioides (fentanil e/ou morfina). A manutenção da anestesia deve ser feita com Isoflurano em mistura de ar/oxigênio.<sup>4</sup>

Na indução anestésica, devem ser administrados como ATB profilático, Unasyn (3,5g EV), assim como Metilprednisolona (0,5 mg/kg). Após 30 minutos deve ser infundida a Thymoglobulina (1,5 mg/kg) em acesso central ou fístula artério - venosa em 6 horas. Recomenda-se o uso do Manitol 20% (0,7g/Kg) infundido lentamente durante a anastomose do rim.<sup>5</sup>

Pacientes com DM, IRC, doenças cardiovasculares e neuropatia autonômica podem ser propensos a grandes flutuações na frequência cardíaca e na pressão arterial. Os sinais vitais devem ser monitorados rigorosamente e a manutenção da estabilidade hemodinâmica deve ser um objetivo anestésico primário, especialmente durante e imediatamente após a indução anestésica.

Em pacientes com insuficiência renal, devem ser selecionados medicamentos que não apresentam eliminação renal. Todas as recomendações para o tratamento anestésico de receptores submetidos a transplante renal devem ser aplicadas para pacientes submetidos à transplante de rim – pâncreas simultâneo (SPK).<sup>3</sup>

Antes do desclameamento das anastomoses vasculares, deve-se iniciar a ressuscitação volêmica adequada, pois a pré-carga cardíaca apropriada e as pressões arteriais normais devem ser os objetivos hemodinâmicos. Após o desbloqueio das conexões vasculares, manter a pressão de perfusão adequada ao enxerto é fundamental. A hipotensão deve ser corrigida rapidamente e a situação do volume intravascular deve ser otimizada.<sup>3</sup>

É sempre importante monitorizar temperatura com termômetro nasofaríngeo e utilizar dispositivos de aquecimento como colchão térmico, manta térmica e fluidos aquecidos. Em geral, objetiva-se manter Pressão Venosa Central (PVC) de aproximadamente 10cmH<sub>2</sub>O.<sup>4</sup>

Deve-se utilizar preferencialmente solução SF 0,9%, podendo também associar coloides, tratando episódios de hipotensão com reposição hídrica e evitando uso de vasoconstritor. Reposição sanguínea geralmente não é requerida. Durante a reperfusão do enxerto é fundamental evitar hipotensão. Após o término da técnica cirúrgica é feita a reversão do bloqueio neuromuscular e extubação.<sup>4</sup>

Um dos aspectos de cuidados intra-operatórios mais importantes para o transplante de pâncreas é o manejo da glicemia após a reperfusão do pâncreas. A monitorização glicêmica será inicialmente de 1/hora, devendo - se manter a glicemia entre 100 e 150 mg/dl.<sup>4</sup>

No esquema Ammon de insulina é o recomendado durante o transplante pancreático a preparação da solução com Insulina Regular 100U diluída em SF 0,9% 100ml, alcançando-se a concentração de 1U/ml. Deve-se utilizar frascos de vidro

para diminuir a perda de insulina por adsorção ao plástico e pela mesma razão deve-se desprezar os primeiros 10 ml da solução. A infusão da insulina é acompanhada da infusão de soro glicosado a 10% (SG 10%), ambos em bomba de infusão contínua (BIC), de acordo com a glicemia (mg/dl), da seguinte forma:

Quando a glicemia for menor que 70mg/dl, infunde-se SG 10% em BIC 75ml/h; se glicemia for entre 70 e 100mg/dl, infunde-se SG 10% 65ml/h; se glicemia entre 100 e 150mg/dl, inicia -se Insulina em BIC 1,5U/h e SG 10% 20ml/h; se glicemia entre 150 e 200, infunde-se Insulina 2U/h e SG 10% 20ml/h; se glicemia entre 200 e 250mg/dl, infunde-se Insulina 3U/h e SG 10% 20ml/h; se glicemia entre 250 e 300mg/dl, infunde-se Insulina 4U/h; se glicemia entre 300 e 400, infunde-se Insulina 6U/h (Tabela 1).

Gasometria arterial, eletrólitos, hemoglobina, hematócrito e glicemia devem ser coletados a cada hora. Durante a manipulação pancreática (anastomose e reperfusão) deve-se analisar a glicemia capilar a cada 30 minutos.<sup>5</sup>

Após o desclameamento, o pâncreas pode liberar insulina na circulação em vários minutos. A glicemia deve ser medida aproximadamente a cada 30 minutos para o restante do procedimento. Após um transplante bem-sucedido, a necessidade de insulina exógena diminui rapidamente, e os pacientes podem desenvolver hipoglicemia. O atraso na função do enxerto pode ser identificado pela presença de hiperglicemia. Neste caso, a infusão de insulina deve ser titulada para manter níveis de glicose no sangue inferiores a 200 mg/dL.<sup>3</sup>

**Tabela 1.** Algoritmo de infusão insulina-glicose (Glicemia Capilar, Insulina UI/h, SG 10% ml/h).

Glicemia capilar	Insulina UI/h	SG 10% ml/h
<70	0	75
70-100	0	65
100-150	1,5	20
150-200	2	20
200-250	3	20
250-300	4	0
300-400	6	0

## TÉCNICA CIRÚRGICA

A via de acesso normalmente usada é a laparotomia mediana. O implante do pâncreas é geralmente feito na fossa ilíaca direita do receptor, uma vez que os vasos ilíacos direitos são mais acessíveis. O implante pancreático pode ser feito de forma que a produção endócrina do órgão seja drenada pelo complexo venoso sistêmico ou portal.

As principais etapas do implante do enxerto pancreático são:

1. Incisão mediana iniciada de 2 a 5 cm acima da cicatriz umbilical e estendidas até o púbis;

2. Exposição da bexiga, caso seja utilizada a derivação vesical de drenagem do conteúdo exócrino do pâncreas;
3. Mobilização, cranialmente, do ceco e do íleo terminal;
4. Exposição e mobilização dos vasos ilíacos (técnica semelhante à do transplante renal);
5. Anastomose término-lateral da veia porta do enxerto e a veia ilíaca comum do receptor (drenagem venosa sistêmica da secreção pancreática endócrina);
6. Anastomose término-lateral da artéria ilíaca comum do enxerto vascular em Y com a artéria ilíaca comum do receptor;
7. Revascularização do enxerto (hemostasia);
8. Drenagem da secreção exócrina pancreática do enxerto, que pode ser feita de duas maneiras:
  - 8.1 Drenagem vesical com anastomose látero-lateral duodeno-vesical (modalidade realizada no HUWC);
  - 8.2 Drenagem entérica (anastomose látero-lateral duodeno-jejunal ou em Y de Roux).
9. Revisão da hemostasia e lavagem da cavidade;
10. Fechamento da cavidade abdominal.<sup>3</sup>

## MANEJO PÓS-OPERATÓRIO

Após o transplante de pâncreas, os pacientes devem ser monitorados na unidade de terapia intensiva (UTI).<sup>5</sup> As medições regulares de glicemia devem ser continuadas no pós-operatório a fim de evitar hipoglicemia. Eletrólitos, hemograma completo e análise de gasometria arterial devem ser obtidos imediatamente após o procedimento, pois a anemia, os distúrbios eletrolíticos e ácido-base são comuns. Euvolemia deve ser mantida. Dependendo da idade do paciente e do risco subjacente para DAC, troponinas e eletrocardiogramas em série podem ser realizados para avaliar presença de isquemia miocárdica, pois os sintomas cardíacos podem ser ausentes nessa população.

A dor pós-operatória pode ser intensa devido à extensa ferida cirúrgica e, geralmente, é controlada com opioides no período intraoperatório com transição para analgesia controlada pelo paciente no pós-operatório precoce. A analgesia epidural pode

## REFERÊNCIAS

1. Chaib E, Meirelles RF Jr, Santos VR, Bacchella T, D'Albuquerque LA. Transplante de pâncreas. *Rev Med (São Paulo)*. 2009;88(3):138-42.
2. Ferrari AT. Metodologia da pesquisa científica. São Paulo (SP): McGraw-Hill do Brasil; 1982.
3. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL. Miller's anesthesia. 8. ed. Oxford (UK): Elsevier

ser apropriada para receptores de transplante de pâncreas, embora a possibilidade de hipotensão no pós-operatório precoce possa ser desastrosa.<sup>3</sup>

Para transplante rim – pâncreas simultâneo, devem ser aplicadas as estratégias habituais de pós-operatório para pacientes com transplante de rim, incluindo monitoramento minucioso da diurese.<sup>3</sup>

## COMPLICAÇÕES

As complicações ocorrem em 7% a 9% de todos os transplantes de pâncreas e normalmente requerem uma nova cirurgia.<sup>5</sup> A trombose de enxerto é a complicação precoce mais importante e requer exploração cirúrgica de emergência. O sangramento intra-abdominal pode ocorrer secundariamente à coagulopatia induzida pela anticoagulação para o tratamento da trombose do enxerto. As principais complicações tardias incluem vazamento vesical ou entérico, sepse intra-abdominal e rejeição.<sup>3</sup>

Em 2008, houve 432 transplantes de pâncreas realizados nos Estados Unidos dos quais 223 foram TPA e 209 PAK, além dos 826 SPK. O número de transplantes de pâncreas realizados nos Estados Unidos para os três grupos diminuiu anualmente nos últimos anos. As razões para esse declínio não são bem compreendidas.<sup>3</sup>

A sobrevida em 5 anos do paciente submetido a transplante de pâncreas é de 90% para PTA, 86% para PAK e 88% para SPK. A sobrevivência do enxerto em 5 anos para o transplante de pâncreas é de 73% para SPK, 52% para TPA e 55% para PAK.<sup>3</sup>

Destaca-se a importância do processo de uniformização das condutas para transplante pâncreas, bem como a constante atualização e otimização das condutas baseadas em referências atuais, a fim de minimizar riscos ao paciente e prevenir complicações em consequência desse procedimento.<sup>6</sup> É imperativo que os anesthesiologistas tenham uma boa compreensão do manejo perioperatório desses pacientes para maximizar a capacidade de sobrevivência.

## CONCLUSÃO

A modalidade de transplante mais realizada é o Transplante de Rim-Pâncreas simultâneo, sendo também o que promove melhores resultados quando a causa da IRC é o DM, garantindo a normoglicemia sem aumentar a morbimortalidade do transplante em Relação ao Transplante Renal isolado.

Health Sciences; 2015. Chapter 74, Anesthesia for abdominal organ transplantation, p.2270-2274.

4. Hospital Universitário Walter Cantídio. Protocolo de transplante de pâncreas do Hospital Universitário Walter Cantídio [Internet]. Fortaleza: HUWC; 2015 [Acesso em: 04 dez 2017]. Disponível em: <http://www.ebserh.gov.br/web/huwc-ufc/protocolos-e-pops>

5. Hospital Israelita Albert Einstein. Protocolo de preparo e

acompanhamento do transplante de pâncreas – rim do Hospital Israelita Albert Einstein [Internet]. São Paulo; 2011 [Acesso em: 13 dez 2017]. Disponível em: <http://bibliofarma.com/protocolo-de-preparo-e-acompanhamento-do-transplante-de-pancreas-rim>

6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1752, de 23 de setembro de 2005 [Internet]. Brasília: Ministério da saúde; 2005 [Acesso em: 10 dez 2017]. Disponível em: [http://www.saude.mg.gov.br/atos\\_normativos/legislacao-sanitaria/estabelecimentos-de-saude/transplantes-implantes/Portaria\\_1752.pdf](http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/legislacao-sanitaria/estabelecimentos-de-saude/transplantes-implantes/Portaria_1752.pdf)

**Como citar:**

Papaléo BB Filho, Maia FL, Rangel ML, Garcez JS, Cezar LC. Cuidados perioperatórios em transplante de pâncreas. Rev Med UFC. 2019 out-dez;59(4):87-92.

## 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.