

ISSN 2965-0682

Volume 4 Número 2  
Julho-Dezembro 2023

# RAMB

Revista da Associação Médica Brasileira

*Junior doctors*

## ■ RELATO DE CASO

- 43 Doença de Still do adulto com manifestação cutânea atípica
- 46 Descrição de uma técnica cirúrgica com polipropileno para o tratamento de ferimento do pé
- 50 Amiloidose cardíaca - um caso raro de insuficiência cardíaca
- 53 Pé torto congênito na cardiopatia cianótica tipo transposição de grandes artérias
- 57 Transtorno afetivo bipolar com ciclagem rápida: relato de caso
- 61 Os perigos do zolpidem: relato de caso

## ■ ARTIGO ORIGINAL

- 65 Implantação de guia de boas práticas na assistência ao parto em uma maternidade pública

## ■ ARTIGO DE REVISÃO

- 74 Imunopatogênese da síndrome da resposta inflamatória multissistêmica pós COVID-19: revisão integrativa
- 80 Bloqueio do nervo occipital com anestésicos locais para o tratamento das cefaleias refratárias: uma revisão de literatura
- 86 Infecção por COVID-19: influência nos níveis de hormônios reprodutivos masculinos

EDITORES-CHEFES

Carlos V. Serrano Jr.  
Camila Talita Barbosa  
Henrique Trombini Pinesi

EDITOR EXECUTIVO

Cesar Teixeira

CO-EDITORES

César Eduardo Fernandes  
José Eduardo Lutaif Dolci  
Clóvis Francisco Constantino

EDITORES ASSOCIADOS

Jose Maria Soares Jr.  
(Associação Médica Brasileira)  
Wanderley M. Bernardo  
(Associação Médica Brasileira)

EDITOR JÚNIOR

André Zimmerman

EDITORES ESPECIAIS

ACUPUNTURA

Sidney Brandão

ALERGIA E IMUNOLOGIA

Dirceu Solé

ANESTESIOLOGIA

Plínio da Cunha Leal

ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR

Edwaldo Edner Joviliano

CABEÇA E PESCOÇO

Leandro Luongo Matos

CARDIOLOGIA

Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza

CARDIOVASCULAR

Marcela da Cunha Sales

CIRURGIA DA MÃO

Antônio Tufi Neder Filho

CIRURGIA DIGESTIVA

Fernando Antônio Siqueira Pinheiro

CIRURGIA GERAL

Luiz Carlos Von Bahten

CIRURGIA ONCOLÓGICA

Héber Salvador de Castro Ribeiro

CIRURGIA PEDIÁTRICA

Lisieux Eyer Jesus

CIRURGIA PLÁSTICA

Daniela Francescato Veiga

CIRURGIA TORÁCICA

Juliana Dias Nascimento Ferreira

CLÍNICA MÉDICA

Ana Paula de Oliveira Ramos

COLOPROCTOLOGIA

Henrique Sarubbi Fillmann

DERMATOLOGIA

Flávia Vasques Bittencourt

DOENÇAS INFECCIOSAS

Alexandre Vargas Schwarzbald

ENDOCRINOLOGIA

Paulo Augusto Carvalho de Miranda

ENDOSCOPIA DIGESTIVA

Fauze Maluf Filho

GASTROENTEROLOGIA

Frederico Passos Marinho

GENÉTICA MÉDICA

Ida Vanessa D. Schwartz

GERIATRIA E GERONTOLOGIA

Hercilio Hoepfner Junior

GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

Agnaldo Lopes da Silva Filho

HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA

Fernando Ferreira Costa

HOMEOPATIA

Flavio Dantas de Oliveira

MASTOLOGIA

Gil Facina

MEDICINA DA FAMÍLIA E COMUNIDADE

Leonardo Cançado Monteiro Savassi

MEDICINA DE EMERGÊNCIA

Hélio Penna Guimarães

MEDICINA DO ESPORTE

Neuza Mitsuanga

MEDICINA DO TRÁFEGO

José Heverardo da Costa Montal

MEDICINA FÍSICA E REABILITAÇÃO

Eduardo de Melo Carvalho Rocha

MEDICINA INTENSIVA

Israel Silva Maia

MEDICINA LEGAL

Rosa Amélia Andrade Dantas

MEDICINA NUCLEAR

Diego Pianta

MEDICINA OCUPACIONAL

Andrea Franco Amoras Magalhães

MEDICINA PREVENTIVA E ADMINISTRAÇÃO EM SAÚDE

Antônio Eduardo Fernandes D'Aguiar

NEFROLOGIA

Andrea Pio de Abreu

NEUROCIRURGIA

Manoel Jacobsen Teixeira

NEUROLOGIA

Marcondes Cavalcante França Jr.

NUTROLOGIA

Aline Zanetta

OFTALMOLOGIA

Eduardo Melani Rocha

ONCOLOGIA CLÍNICA

Alexandre Palladino

ORTOPEDIA

Sergio Luiz Checchia

OTORRINOLARINGOLOGIA

Thiago Freire Pinto Bezerra

PATOLOGIA

Monique Freire Santana

PATOLOGIA CLÍNICA E MEDICINA LABORATORIAL

André Doi

PEDIATRIA

Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck

PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA

Suzana Erico Tanni Minamoto

PSIQUIATRIA

Leonardo Rodrigo Baldaçara

RADIOTERAPIA

Wilson José Almeida Jr.

RADIOLOGIA

Alexandre Bezerra

REUMATOLOGIA

Ricardo Machado Xavier

UROLOGIA

Roni de Carvalho Fernandes

**PRESIDENTE**

César Eduardo Fernandes (SP)

**SECRETÁRIO-GERAL**

Antonio José Gonçalves (SP)

**1º SECRETÁRIO**

Maria Rita de Souza Mesquita (SP)

**1º TESOUREIRO**

Akira Ishida (SP)

**2º TESOUREIRO**

Fernando Sabia Tallo (SP)

**1º VICE-PRESIDENTE**

Luciana Rodrigues Silva (BA)

**2º VICE-PRESIDENTE**

Jurandir Marcondes Ribas Filho (PR)

**VICE-PRESIDENTES**

**REG. CENTRO-OESTE**

Etelvino de Souza Trindade (DF)

**REG. SUDESTE**

Agnaldo Lopes da Silva Filho (MG)

**REG. NORTE**

Rossiclei de Souza Pinheiro (AM)

**REGIÃO NORDESTE**

Roque Salvador Andrade e Silva (BA)

**REG. SUL**

Oscar Pereira Dutra (RS)

**DIRETOR DE DEFESA PROFISSIONAL**

José Fernando Macedo (PR)

**DIRETOR DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS**

Carlos Vicente Serrano (SP)

**DIRETOR CIENTÍFICO**

José Eduardo Lutaif Dolci (SP)

**DIRETOR ACADÊMICO**

Clóvis Francisco Constantino (SP)

**DIRETOR DE ATENDIMENTO AO ASSOCIADO**

Carlos Alberto Gomes dos Santos (ES)

**DIRETOR DE ASSUNTOS PARLAMENTARES**

Luciano Gonçalves de Souza Carvalho (DF)

**DIRETOR CULTURAL**

Carlos Henrique Mascarenhas Silva (MG)

**CONSELHEIRO FISCAL**

José Carlos Raimundo Brito (BA)

**CONSELHEIRO FISCAL**

Juarez Monteiro Molinari (RS)

**CONSELHEIRO FISCAL**

Nerlan Tadeu Gonçalves de Carvalho (PR)

**CONSELHEIRO FISCAL SUPLENTE**

Francisco José Rossi (DF)

**CONSELHEIRO FISCAL SUPLENTE**

Márcia Pachiega Lanzieri (SP)

**RAMB - Revista da Associação Médica Brasileira Júnior Doctors**

**EDITORES-CHEFES:** Carlos V. Serrano Jr., Camila Talita Barbosa, Henrique Trombini Pinesi

**EDITOR EXECUTIVO:** César Teixeira

**E-MAIL:** rambjr@amb.org.br

**WEBSITE:** www.ramb.org.br

**Endereço:** Rua São Carlos do Pinhal, 324

**Cep:** 01333-903 - Bela Vista – São Paulo

**Tel.:** (+55 11) 3178-6800 Ramal 177

RAMB - Revista da Associação Médica Brasileira Júnior Doctors. Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei nº 9610 – 19/2/1998. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida total ou parcialmente sem a devida autorização da RAMB - Revista da Associação Médica Brasileira Júnior Doctors, seja por qualquer meio: escrito, eletrônico, fotocópia, gravação ou outros.







*Os anúncios e opiniões publicadas na RAMB - Revista da Associação Médica Brasileira Júnior Doctors são de responsabilidade dos anunciantes e autores.*

*A RAMB - Revista da Associação Médica Brasileira Júnior Doctors e a ZEPPELINI não são responsáveis pelo seu conteúdo.*

# Doença de Still do adulto com manifestação cutânea atípica

## Adult onset Still's disease with atypical cutaneous manifestation

 Maria Augusta Pires Maciel<sup>1</sup>  
 Diego Henrique Morais Silva<sup>1</sup>  
 Neusa Yuriko Sakai Valente<sup>1</sup>  
 Bethânia Cabral Cavalli Swiczar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Departamento de Dermatologia – São Paulo (SP), Brasil.

<https://doi.org/10.5327/2965-0682-20234201>

### RESUMO

Relata-se caso de Doença de Still do adulto, considerada uma desordem rara, cujos registros na literatura são escassos. Apresentamos um caso com início em idade avançada, aos 66 anos, em paciente do sexo feminino, com quadro cutâneo atípico, caracterizado por exantema maculopapular no tronco, pruriginoso e persistente, com piora durante episódios de febre, associado a odinofagia e pericardite. O diagnóstico, que é realizado por meio de exclusão, foi confirmado através dos critérios de Yamaguchi e por biópsia da pele com estudo anatomopatológico compatível. Apresentou boa resposta com uso de prednisona via oral e metotrexate. Estudos recentes demonstram que quando acomete pacientes em idade avançada, tem mais incidência de quadros cutâneos atípicos e pior prognóstico, incluindo complicações graves como coagulação intravascular disseminada e síndrome de ativação macrofágica. Portanto, é importante reconhecer as apresentações atípicas, principalmente nesta faixa etária, a fim de não atrasar o diagnóstico e instituir tratamento e suporte adequados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Still de início tardio. Exantema. Febre.

### ABSTRACT

Adult onset Still's disease is considered a rare disorder and its records in the literature are scarce. We present a case with onset at an advanced age of 66 years in a female patient with an atypical skin rash, characterized by a persistent and pruritic maculopapular rash on the trunk, worsening during the episodes of fever, and associated with odynophagia and pericarditis. The diagnosis, which was made by means of exclusion, was confirmed using the Yamaguchi criteria and by skin biopsy with a compatible anatomopathological study. She had a good response with the treatment of oral prednisone and methotrexate. Recent studies show that when the disease affects patients at older ages, it has a higher incidence of atypical skin conditions and a worse prognosis, including serious complications such as disseminated intravascular coagulation and macrophage activation syndrome. Therefore, it is important to recognize atypical presentations, especially in this age group, in order not to delay the diagnosis and institute adequate treatment and support.

**KEYWORDS:** Still's disease, adult onset. Exanthema. Fever.

Data de submissão: 07/09/2022  
Data de aceite: 22/05/2023

#### AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Maria Augusta Pires Maciel  
E-mail: [dermagumaciel@gmail.com](mailto:dermagumaciel@gmail.com)



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos de licença Creative Commons Atribuição 4.0.

### INTRODUÇÃO

A doença de Still do adulto é uma desordem rara, de acometimento multissistêmico e incluída nas

doenças autoinflamatórias, afeta principalmente adultos jovens, ao redor dos 30 anos, porém pode se manifestar em idades mais

avançadas<sup>1</sup>, estudos recentes demonstram, inclusive, que há um aumento na incidência da doença na população mais velha, sendo o



sexo feminino mais acometido nesta faixa etária<sup>2</sup>.

A etiopatogenia permanece não completamente conhecida, porém a ativação do sistema imune inato e a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 e interferon- $\gamma$ , produzido por macrófagos ativados, são considerados como tendo um papel importante na sua patogênese<sup>1,3,4</sup>.

## RELATO DE CASO

Paciente feminina, 66 anos, em seguimento devido a câncer de mama e em investigação de nódulo pulmonar, apresentou exantema maculopapular no tronco, pruriginoso e persistente, com piora durante episódios de febre alta, associada a odinofagia e pericardite (Figura 1).

Apresentava em exames laboratoriais, anemia com marcadores inflamatórios elevados, incluindo ferritina >7.500, além da elevação de enzimas hepáticas e alteração da função renal. Autoanticorpos não reagentes, sorologias virais, hemocultura e urocultura negativas. A análise histopatológica da lesão cutânea revelou epiderme com acantose, queratinócitos apoptóticos e infiltrado linfo-histio-neutrofílico moderado, perivascular e intersticial localizado na derme superior e média (Figuras 2 e 3).

Após a compilação de achados clínicos e exames complementares, concluímos tratar-se da doença de Still de início na vida adulta. Trata-se com prednisona 60 mg via oral e metotrexato 15 mg/semana, com melhora do quadro em uma semana.

Paciente mantém seguimento, em uso de metotrexato e sem surgimento de novas lesões cutâneas. Câncer de mama segue em remissão e nódulo pulmonar em acompanhamento radiológico anual, com características de benignidade.

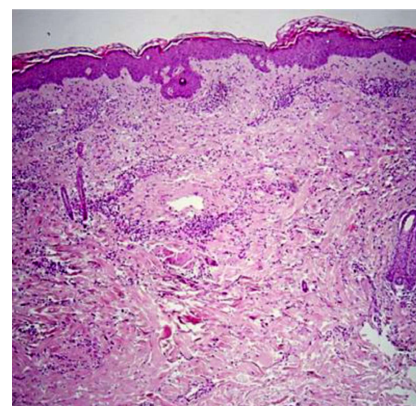
## DISCUSSÃO

A doença de Still é um diagnóstico de exclusão, conforme os critérios de Yamaguchi que foram descritos em 1992 e ainda utilizados nos dias atuais, com alta sensibilidade e especificidade, apresenta critérios maiores (febre, envolvimento articular, rash cutâneo e leucocitose com neutrofilia) e menores (odinofagia, linfonomegalia e/ou esplenomegalia, elevação das enzimas hepáticas, fator antinuclear e fator reumatoide negativos), sendo necessário cinco critérios positivos, incluindo dois maiores<sup>3,5,6</sup>. Elevação das provas de atividade inflamatória e hiperferritinemia também são achados comuns, sendo este último mais comum quando a doença manifesta-se em idades mais avançadas<sup>2</sup>.

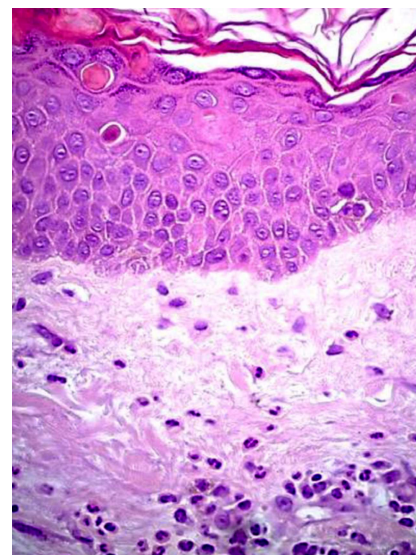
A febre constitui o sinal mais importante, encontrada em mais de 90% dos pacientes, ocorrendo em picos diários, geralmente nos mesmos horários, podendo chegar a 40°C. Outros sinais e sintomas frequentes são o rash cutâneo e a artralgia e artrite. É comum ocorrer quadro de faringoamigdalite não supurativa, antecedendo ou ocorrendo juntamente ao quadro febril. Em seguida, a doença adquire seu comportamento multissistêmico e os pacientes podem apresentar artralgia,

mialgia, linfonomegalia e em raros casos, pleurite e pericardite<sup>1</sup>.

Manifestações cutâneas são encontradas em 60 a 80% dos pacientes, sendo característico o exantema maculopapular róseo-salmão, não pruriginoso, transitório, acompanhando os picos febris e afetando principalmente o tórax e os membros superiores. Manifestações dermatológicas atípicas foram achados mais comuns em pacientes mais velhos<sup>2</sup> e incluem exantema persistente e pruriginoso (a exemplo do nosso caso), exantema



**Figura 2.** Histopatologia: Epiderme com acantose. Derme superior e média com infiltrado linfo-histio-neutrofílico moderado, perivascular e intersticial. (Hematoxilina & eosina, 40x).



**Figura 3.** Histopatologia: Epiderme com leve espongiose e queratinócitos disqueratóticos. Derme superior edematosa com neutrófilos (Hematoxilina & eosina, 400x).



**Figura 1.** A: Exantema maculopapular no tronco anterior, pruriginoso e persistente. B: Detalhe de exantema maculopapular no dorso.

flagelado, pápulas liquenóides ou prurigo pigmentoso-símile<sup>2,6,7</sup>.

Assim como as manifestações cutâneas, os achados histopatológicos também se diferem. No caso de erupção cutânea típica, podemos encontrar características histológicas inespecíficas compostas por um infiltrado linfocítico perivascular superficial e disperso de neutrófilos na derme superior<sup>8</sup>.

Quando há presença de pápulas e placas pruriginosas persistentes, geralmente há um padrão histológico distinto caracterizado por queratinócitos disceratóticos/necróticos isolados ou agregados nas camadas superiores da epiderme em associação com um infiltrado inflamatório perivascular e às vezes intersticial, na derme superior e média, sem vasculite. O infiltrado inflamatório é composto principalmente por linfócitos e neutrófilos, com eventual presença de eosinófilos. Deposição de mucina dérmica pode ser vista<sup>9-11</sup>.

A corticoterapia sistêmica é a base do tratamento e as drogas

antirreumáticas modificadoras de doença (DMARDs), incluindo metotrexate, são geralmente adicionadas como poupadores dos glicocorticóides<sup>6</sup>. Ciclosporina e biológicos, como tocilizumabe, também são descritos na literatura<sup>2,6</sup>. Quando há presença de manifestações cutâneas atípicas, pode haver necessidade de doses imunossupressoras maiores e com isso, maior associação com complicações relacionadas ao tratamento, como infecções. Em pacientes mais velhos, também houve mais relatos com pior desfecho, incluindo mais casos de pleurite, coagulação intravascular disseminada e síndrome de ativação macrofágica<sup>2</sup>.

## CONCLUSÃO

Em suma, apresentamos caso de doença de Still com início na fase adulta, acometendo paciente com idade mais avançada, com os achados clínicos e laboratoriais compatíveis com os descritos na literatura, incluindo registro anatomopatológico,

cujos registros são escassos. Apesar dos estudos recentes demonstrarem possibilidade de pior evolução em pacientes nesta faixa etária, houve boa e rápida resposta com a terapêutica instituída. Segue em acompanhamento há dois anos e em mantém remissão do quadro até o momento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse relacionados a publicação deste artigo.

## Financiamento

Nenhum.

## Contribuições dos autores




**MAMP:** Análise formal, Curadoria de dados, Conceituação, Investigação, Escrita – primeira redação. **DHMS:** Coleta de dados, Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Supervisão, Visualização. **NYSV:** Administração do projeto, Escrita – revisão e edição, Supervisão, Visualização. **BCCS:** Supervisão, Visualização.

## REFERÊNCIAS

1. Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun.* 2018;93:24-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.07.018>
2. Maruyama A, Kokuzawa A, Yamauchi Y, Kirino Y, Nagai H, Inoue Y, et al. Clinical features of elderly-onset adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol.* 2021;31(4):862-8. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1829340>
3. Sfriso P, Bindoli S, Galozzi P. Adult-onset Still's disease: molecular pathophysiology and therapeutic advances. *Drugs.* 2018;78(12):1187-95. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0956-9>
4. Suzuki E, Temmoku J, Fujita Y, Yashiro-Furuya M, Asano T, Kanno T, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with elderly-onset adult-onset Still's disease. *Tohoku J Exp Med.* 2021;255(3):195-202. <https://doi.org/10.1620/tjem.255.195>
5. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):424-30. PMID: 1578458
6. Hirooka Y, Okuda S, Sugiyama M, Shiga T, Nozaki Y, Kinoshita K, et al. Case report: a rare case of elderly-onset adult-onset Still's disease in a patient with systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2022;13:822169. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.822169>
7. Sampaio AL, Bressan AL, Vasconcelos BN, Gripp AC. Skin manifestations associated with systemic diseases – part I. *An Bras Dermatol.* 2021;96(6):655-71. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.02.008>
8. Michailidou D, Shin J, Forde I, Gopalratnam K, Cohen P, DeGirolamo A. Typical evanescent and atypical persistent polymorphic cutaneous rash in an adult Brazilian with Still's disease: a case report and review of the literature. *Auto Immun Highlights.* 2015;6(3):39-46. <https://doi.org/10.1007/s13317-015-0071-9>
9. Narváez Garcia FJ, Pascual M, López de Recalde M, Juárez P, Morales-Ivorra I, Notario J, et al. Adult-onset Still's disease with atypical cutaneous manifestations. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(11):e6318. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006318>
10. Lee JYY, Yang CC, Hsu MML. Histopathology of persistent papules and plaques in adult-onset Still's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(6):1003-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.02.032>
11. Santa E, McFalls JM, Sahu J, Lee JB. Clinical and histopathological features of cutaneous manifestations of adult-onset Still disease. *J Cutan Pathol.* 2017;44(6):591-5. <https://doi.org/10.1111/cup.12935>

# Descrição de uma técnica cirúrgica com polipropileno para o tratamento de ferimento do pé

## Description of a surgical technique with polypropylene for foot injury treatment

 Mariela Goulart Adames<sup>1</sup>  
 Raphaella Tambosetti Dias<sup>1</sup>  
 Mario Kuhn Adames<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade do Sul de Santa Catarina – Palhoça (SC), Brasil.

<https://doi.org/10.5327/2965-0682-20234202>

### RESUMO

As fraturas expostas no pé geralmente apresentam-se com perda de partes moles e óssea, de difícil tratamento, devido ao alto risco de infecção e dificuldade de estabilização das fraturas dos metatarsos, principalmente em centros que não oferecem atendimento de alta complexidade. O objetivo deste trabalho é descrever a metodologia aplicada e os resultados de uma modificação da técnica de Figueiredo em um caso de fratura exposta grave de antepé. Descrevemos o caso de um paciente vítima de acidente de motocicleta com perda de substância e fratura Gustilo-Anderson III-b, submetido à tratamento com fixação através de placa, cobertura inicial da ferida com placa de polipropileno de frasco de soro fisiológico estéril, emprego de tela de algodão e parafina e nova placa de polipropileno em segundo tempo, e carga em seis semanas. A técnica de Figueiredo modificada promoveu uma proteção temporária, um estímulo para proliferação tecidual e enxertia precoce. A regeneração tecidual permitiu a carga precoce e retorno às suas atividades muito próximo ao manuseio de uma fratura complexa do antepé de forma fechada. Portanto, a técnica em nosso caso apresentou-se como uma opção de baixo custo, fácil acesso e manuseio de fratura com desenhamento do antepé, podendo ser uma opção em centros menores.

**PALAVRAS-CHAVE:** Traumatismos do pé. Antepé humano. Fraturas ósseas. Técnicas de sutura.

### ABSTRACT

Open fractures in the foot usually present with loss of soft tissue and bone and are difficult to treat due to the high risk of infection and difficulty in stabilizing metatarsal fractures, especially in centers that do not offer high-complexity care. The purpose of this study is to describe the methodology applied and the results of a modification of Figueiredo technique in the case of a severe open fracture of the forefoot. We describe the case of a patient, a victim of a motorcycle accident with substance loss and Gustilo-Anderson III-b fracture who underwent treatment with plate fixation, initial wound coverage with a polypropylene plate from a sterile saline vial, use of cotton and paraffin mesh, a new polypropylene plate in the second stage, and loading in 6 weeks. The modified Figueiredo technique promoted temporary protection, a stimulus for tissue proliferation, and early grafting. Tissue regeneration allowed early loading and return to activities very close to the handling of a complex closed forefoot fracture. Therefore, the technique in our case presented itself as a low cost, easy to access, and easy to manage option for a degloving forefoot fracture in smaller centers.

**KEYWORDS:** Foot injuries. Forefoot, human. Fractures, bone. Suture techniques.

Data de submissão: 07/09/2022

Data de aceite: 22/05/2023

#### AUTOR CORRESPONDENTE

Mariela Goulart Adames

E-mail: mari.adames@gmail.com



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos de licença Creative Commons Atribuição 4.0.

### INTRODUÇÃO

As fraturas expostas no pé são geralmente decorrentes de acidentes de motocicleta, traumas

que estão cada vez mais frequentes<sup>1</sup>. As fraturas dos metatarsianos são as mais prevalentes nos ossos do pé<sup>2</sup> e, quando

expostas, com perda de partes moles na região dorsal, são mais complexas, devido à exposição de tecidos nobres e, muitas vezes,



à presença de fratura cominutiva nos metatarsos<sup>3,4</sup>.

O tratamento das fraturas deve ser escalonado<sup>5</sup>, principalmente nas fraturas expostas de pé com perda de partes moles e sem cobertura da estrutura óssea, por serem de difícil resolução e apresentarem alto risco de infecção<sup>4-6</sup>. Somado a isso, essas lesões são de difícil tratamento nos hospitais que não oferecem atendimento de alta complexidade<sup>7</sup>. Diferentes fatores devem ser considerados ao se escolher uma técnica cirúrgica, como o custo e as características da população estudada<sup>8</sup>. A terapia com pressão negativa (TPN) em lesões de partes moles apresenta elevada evidência científica, porém, o difícil acesso e o alto custo são fatores limitadores no uso desta terapia em centros de menor complexidade<sup>9</sup>.

O curativo de Figueiredo foi descrito para tratamento de lesão em desenlramento de polpa digital em dedos da mão. A cobertura da ferida é feita exclusivamente com material plástico até a total reepitelização, com bons resultados, baixo custo e fácil aplicação e reprodutibilidade<sup>8</sup>. O objetivo do presente relato de caso é descrever o tratamento de um paciente com lesão com perda de substância no dorso do pé associada à fratura nos metatarsos, através de uma modificação da técnica cirúrgica de Figueiredo, avaliando a metodologia aplicada e o resultado após início da marcha.

## RELATO DE CASO

Paciente masculino, 17 anos, sem comorbidades, vítima de acidente de motocicleta, com história de fratura exposta do 1º, 2º e 3º metatarsos, extrusão da cabeça do terceiro metatarsiano e perda importante de substância na região dorsal do pé, incluindo os extensores dos dedos. O primeiro atendimento foi após mais de seis horas do momento do trauma.

No dia do acidente foi realizada limpeza cirúrgica, redução cruenta da fratura do 1º metatarso e curativo estéril, seguido de uma nova lim-

peza no 5º dia. No 10º dia foi explicado ao paciente da impossibilidade administrativa do uso de curativo a vácuo e, após consentimento, foi repetida a limpeza cirúrgica, realizado desbridamento das partes moles (Figura 1A), redução e fixação das fraturas do primeiro e segundo metatarso com placa de micro fragmentos de 2.0 (Figura 1D) e aproximação das bordas da lesão (Figura 1B). Não foi possível realizar o reparo dos tendões extensores pela gravidade da lesão. Pela perda de partes moles e falta de cobertura, a ferida foi recoberta com placa de polipropileno, recortada da parte plástica do frasco de soro fisiológico estéril. A placa foi fixada na margem da lesão por pontos em "U" com tensão na borda plástica (Figura 1C). Ao final do atendimento foi realizado enfaixamento compressivo da região.

No 17º dia, um novo curativo foi realizado, com limpeza da ferida (Figura 2A), emprego de tela de algodão e parafina, Jelone<sup>R</sup> (Smith & Nephew, Watford), para preencher os espaços mortos (Figura 2B) e novamente recoberto com placa de polipropileno (Figura 2C). No 24º dia após o acidente e ao visualizar cobertura com tecido de granulação em toda a região de exposição óssea (Figura 2D), foi realizado enxerto de pele parcial de 4 mm de espessura (Figura 2E). Com seis semanas de evolução foi liberada a carga, a região apresentava tecido de granulação abundante e com boa coaptação do enxerto de pele (Figura 2F). No seguimento de seis meses, paciente com retorno completo das suas atividades e, no seguimento de 12 meses, apresenta-se satisfeito com o resultado e sem queixas de sobrecarga à marcha (Figura 3A-D).



**Figura 1.** Lesão em região dorsal do pé com grande perda de substância (A) e aproximação dos bordos com pontos simples (B); fixação do plástico nos bordos da lesão (C); incidência radiográfica AP de pé com fixação do primeiro e segundo metatarsianos (D).





**Figura 2.** Evolução da lesão após 7 dias (A); inserção de placa de Jelonet (B) e fixação do plástico na região (C), evolução da lesão após 24 dias (D); inserção de enxerto de pele (E); evolução após 6 semanas (F).



**Figura 3.** Evolução da lesão após 12 meses, visão clínica: dorsal (A), plantar (B) e axial (C); incidência radiográfica AP demonstrando a necrose óssea (D).

## DISCUSSÃO

O nosso caso apresentou-se com fratura Gustilo-Anderson grau III-b<sup>10</sup> e lesão de partes moles IO14-MT-4-NV3<sup>11</sup>, com perda importante de substância e exposição das fraturas do antepé. Foram preconizadas, inicialmente, intervenções de controle de danos e tratamento de forma sequencial para minimizar as complicações<sup>3,12</sup>. A literatura ratifica que o tratamento das fraturas expostas é de grande desafio para os cirurgiões nos prontos-socorros, principalmente quando cominutivas e com perda de substância, geralmente decorrentes de traumas de alta energia<sup>12</sup>. Dessa forma, exigem tratamento sequencial com limpeza da ferida e desbridamento de tecidos necróticos no objetivo de controle de possível infecção<sup>3,5,12,13</sup>.

Originalmente, a técnica de Figueiredo et al. consiste na proteção do leito ungueal com prótese de polipropileno obtida através de bolsa de soro fisiológico, fixada por pontos em “U” ou simples e coberta por curativo com gaze estéril e fita microporosa<sup>8</sup>. O curativo é reavaliado em cinco a sete dias e, após reavaliação, as gazes e micropore são substituídos diariamente até a retirada da prótese em seis semanas<sup>8</sup>. No nosso caso, devido a impossibilidade administrativa do curativo a vácuo, no 10º dia após atendimento inicial foi empregada a técnica de Figueiredo et al. com aplicação da prótese de polipropileno. Devido à grande perda de partes moles em região dorsal de pé, a técnica foi modificada. Após sete dias, foi feito novo desbridamento da ferida e adicionada

tela de algodão e parafina, Jelonet<sup>®</sup> (Smith & Nephew, Watford), para preencher os espaços mortos, além da aplicação de uma nova prótese com placa de polipropileno. No 14º dia após a aplicação da placa de polipropileno foi empregado enxerto de pele parcial de 4 mm de espessura. As modificações aplicadas à técnica de Figueiredo et al. permitiram o desenvolvimento de tecido de granulação e um leito viável para a boa coaptação do enxerto de pele, com retorno completo das atividades do paciente em seis meses<sup>8</sup>.

A perda dos extensores, maceração da musculatura intrínseca e fratura com perda óssea corroboram com a indicação de tratamento sequencial<sup>12,13</sup>. No primeiro momento (10º dia), a placa de polipropileno visou a cobertura da ferida, a retenção do hematoma, o controle da necrose tecidual, porém sem possibilidade de compressão de todos os espaços mortos. O objetivo da segunda intervenção (17º dia) foi reduzir os espaços mortos, e para isso foi utilizada a placa de Jelonet<sup>®</sup> em concomitância com a placa de polipropileno. Esta associação funcionou como uma câmara fechada, diminuindo a manipulação da área visando minimizar o risco de infecção. Os desbridamentos, limpezas cirúrgicas seriadas e o curativo compressivo também objetivaram o controle da infecção local. O emprego da placa vaselinada junto à técnica de Figueiredo et al.<sup>8</sup> auxiliou no preenchimento dos espaços mortos, na proliferação de tecido de granulação e na possibilidade do emprego precoce de enxerto de pele parcial. Consequentemente ao trauma, houve diminuição da retração cicatricial dorsal e desenvolvimento de deformidade leve em *floating*, de natureza secundária, pela perda e reabsorção óssea dos raios centrais, o que não levou à sobrecarga sob as cabeças metatarsianas dos demais raios.

Nas lesões com perda de substância e com superfícies irregulares no pé, a terapia com pressão negativa (TPN) é amplamente descrita na

literatura, apesar de seu uso ainda não padronizado<sup>9</sup>. Apresenta emprego complexo, principalmente, quando envolve os dedos, pela dificuldade de manutenção do sistema de vácuo nesta região<sup>9</sup>. As vantagens da TPN têm sido vastamente evidenciadas, devendo ser considerada como a primeira escolha de tratamento de lesões com perda de partes moles. No entanto, o alto custo, complexidade e dificuldade de acesso têm limitado o seu uso em instituições de saúde com poucos recursos<sup>9</sup>, o que leva à necessidade de técnicas alternativas com resultados seguros. O método de Figueiredo et al.<sup>8</sup> modificado demonstrou-se uma alternativa efetiva, desde que mantido os princípios básicos do manejo das lesões expostas<sup>12,13</sup>. Embora haja poucos estudos a respeito do emprego

de polipropileno de frasco de soro fisiológico na cobertura de estruturas nobres quando perda importante de partes moles, a utilização da placa por Figueiredo et al.<sup>8</sup> e, no caso aqui descrito, em dorso de pé, não foram observadas complicações maiores.

### CONCLUSÕES

Conjecturamos que a técnica de Figueiredo et al.<sup>8</sup> modificada promoveu uma proteção temporária e um estímulo para proliferação tecidual e enxertia precoce no caso descrito. Os curativos e desbridamentos semanais auxiliaram no controle da infecção. A técnica apresenta-se com boa reprodutibilidade, devido ao baixo custo e fácil aplicação, propiciando o seu emprego em centros de atendimento médicos secundários.

### Conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse relacionados a publicação deste artigo.

### Financiamento

Nenhum.

### Contribuições dos autores

**MGA:** Administração do projeto, Análise formal, Coleta de dados, Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Metodologia, Recursos, Supervisão, Validação, Visualização. **RTD:** Administração do projeto, Análise formal, Coleta de dados, Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Investigação, Metodologia, Supervisão, Validação, Visualização. **MKA:** Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Supervisão, Validação, Visualização.

### REFERÊNCIAS


- Ramos TS, Pessôa KHJV, Nascimento APMO, Silva CCG, Laureano Filho JR, Antunes AA, et al. Evaluation of motorcycle accidents in Brazil. *Res Soc Dev.* 2022;11(2):e20611225614. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25614>
- Beck M, Wichelhaus A, Rotter R, Gierer P, Mittlmeier T. Metatarsal and toe fractures. *Unfallchirurg.* 2019;122(4):309-22. <https://doi.org/10.1007/s00113-019-0620-1>
- Ong YS, Levin LS. Lower limb salvage in trauma. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(2):582-8. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181c82ed1>
- Kang SH, Oh J, Eun SC. Free flap reconstruction in patients with traumatic injury of the forefoot. *J Trauma Inj.* 2019;32(3):187-93. <https://doi.org/10.20408/jti.2019.018>
- Giglio PN, Cristante AF, Pécora JR, Helito CP, Lima AL, Silva JS. Avanços no tratamento das fraturas expostas. *Rev Bras Ortop.* 2015;50(2):125-30
- Kortram K, Bezstarosti H, Metsemakers WJ, Raschke MJ, Van Lieshout EMM, Verhofstad MHJ. Risk factors for infectious complications after open fractures; a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop.* 2017;41(10):1965-82. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3556-5>
- Amaral MAM. Feridas de membros inferiores com perda de substância. *Rev Bras Cir Plást.* 2011;26(3):96
- Figueiredo LA, Ribeiro RS, Melo ALB, Lima AL, Terra BB, Ventim FC. Polypropylene prosthesis for the treatment of fingertip injuries. Description of surgical technique and results. *Rev Bras Ortop.* 2017;52(6):685-92. <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2016.10.017>
- Kunze KN, Hamid KS, Lee S, Halvorson JJ, Earhart JS, Bohl DD. Negative-pressure wound therapy in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Int.* 2020;41(3):364-72. <https://doi.org/10.1177/1071100719892962>
- Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures. *J Trauma.* 1984;24(8):742-6. <https://doi.org/10.1097/00005373-198408000-00009>
- Müller ME, Allgöwer M, Schneider R, Willenegger H. *Manual of internal fixation.* Berlin: Springer Verlag; 1991
- Schepers T, Rammelt S. Complex foot injury: early and definite management. *Foot Ankle Clin.* 2017;22(1):193-213. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2016.09.014>
- Blease R, Kanlić E. Management of open fractures. *Bosn J Basic Med Sci.* 2005;5(4):14-21. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2005.3224>


# Amiloidose cardíaca - um caso raro de insuficiência cardíaca


## Cardiac amyloidosis: a rare case of heart failure

 Inês Soares da Costa<sup>1</sup>

 Joana Ferreira<sup>1</sup>

 Rita Leão<sup>1</sup>

 Paula Malvar<sup>1</sup>

 Cátia Silva Brito<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidade de Saúde Familiar Arandis, Agrupamento de Centros de Saúde Oeste Sul – Torres Vedras (Lisboa), Portugal.

<https://doi.org/10.5327/2965-0682-20234203>

### RESUMO

Este caso reporta uma amiloidose cardíaca de cadeias leves como forma de apresentação de uma amiloidose sistémica. Homem de 53 anos, seguido regularmente pelo seu Médico de Família, sem antecedentes pessoais relevantes, que inicia quadro de cansaço, dispneia para pequenos esforços, toracalgia esporádica retroesternal, palpitações e edema dos membros inferiores. Após avaliação com eletrocardiograma (intervalo PQ no limite superior da normalidade), ecocardiograma (função sistólica normal) e Holter de 24 horas (extrassístoles ventriculares muito frequentes), foi referenciado a consulta de Cardiologia para estudo complementar. Considerando o rápido agravamento da sintomatologia realizou angio-TC coronária e ressonância magnética cardíaca com evidência de amiloidose cardíaca com disfunção biventricular, tendo sido encaminhado a serviço hospitalar especializado. Pretende-se sensibilizar para o papel dos cuidados de saúde primários na investigação da etiologia da insuficiência cardíaca suspeitando de amiloidose perante uma evolução rapidamente progressiva.

**PALAVRAS-CHAVE:** Amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina. Insuficiência cardíaca. Cuidados de saúde primários.

### ABSTRACT

The case presented reflects cardiac amyloidosis of light chains as the presentation of systemic amyloidosis. A 53-year-old male patient with regular follow-up by his family physician and no relevant personal history reported fatigue, moderate dyspnea, sporadic retrosternal chest pain, palpitations, and lower limb edema. After evaluation with electrocardiogram (PQ interval at the upper limit of normality), echocardiogram (normal systolic function), and 24-h Holter monitoring (ventricular extrasystoles), he was referred to cardiology consultation for a complementary study. Considering the rapid worsening of symptoms, he underwent CT angiography and cardiac MRI with evidence of cardiac amyloidosis with biventricular dysfunction, with subsequent referral to a specialized hospital service. This study is intended to raise awareness of the role of primary health care in the investigation of the etiology of heart failure suspecting of amyloidosis in the face of a rapidly progressive evolution.

**KEYWORDS:** Immunoglobulin light-chain amyloidosis. Heart failure. Primary health care.

Data de submissão: 20/11/2022

Data de aceite: 22/05/2023

#### AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Inês Soares da Costa

E-mail: ines\_soares\_costa@hotmail.com;

ines.s.costa@arslvt.min-saude.pt



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos de licença Creative Commons Atribuição 4.0.

## INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia amilóide (CMA) é rara, grave e associada a mau prognóstico. Resulta da acumulação de depósitos amilóides ou dos

seus intermediários solúveis nos miócitos cardíacos. A sua apresentação é sistémica, embora possa expressar-se maioritariamente a nível cardíaco. O quadro

clínico caracteriza-se por insuficiência cardíaca, perturbações de ritmo e isquemia. Em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou

cardiomiopatia infiltrativa (espessamento ventricular sem histórico de doença cardiovascular), a amiloidose cardíaca deve ser considerada<sup>1,2</sup>. O diagnóstico definitivo requer a biópsia de tecido envolvido e a identificação da subunidade proteica associada a depósitos de amilóide. Existem vários tipos de CMA: cadeias leves (AL), *wild-type* transtirretina (TTR), TTR mutante e amilóide A (AA). Em doentes com amiloidose AL, o envolvimento cardíaco, sob a forma de cardiomiopatia restritiva, é a segunda manifestação mais frequente, sendo comum o envolvimento renal. Cerca de 2/3 dos doentes com cardiomiopatia amilóide de cadeias leves (CMA-AL) são do sexo masculino<sup>1</sup>. O mieloma múltiplo está comumente associado a CMA-AL<sup>2</sup>. O tratamento é dirigido à evolução da doença e ao controlo sintomático, sendo fundamental a participação de uma equipa multidisciplinar. O daratumumab é um fármaco recentemente aprovado para o tratamento da CMA-AL e está associado a uma elevada taxa de remissão hematológica, aumento da esperança de vida e prevenção da deterioração da doença orgânica<sup>3</sup>.

## RELATO DE CASO

Doente do sexo masculino, 53 anos, sem antecedentes pessoais de relevo. Assintomático até a data em que recorreu a consulta de Medicina Geral e Familiar (MGF) por palpitações, dor retroesternal tipo facada de resolução espontânea após 2–3 minutos e edema dos membros inferiores. Negava dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna ou síndrome da apneia/hipopneia do sono. Referia também queixas de parestesias noturnas da mão direita, por vezes associada a rigidez de movimentos e perda de força muscular.

Realizou estudo com eletrocardiograma (ECG) que demonstrou intervalo PQ no limite superior da normalidade e alterações suspeitas

de doença coronária. No ecocardiograma apresentava boa função sistólica, com ectasia ligeira da aorta ascendente (38 mm). Foi ainda pedido Holter de 24 horas que evidenciou extrassístoles ventriculares muito frequentes (total 9744, média 406/h), bigeminismo e bloqueio completo de ramo direito.

Foi por isso referenciado a consulta de Cardiologia no Centro Hospitalar do Oeste – Unidade de Torres Vedras (CHO-TV), tendo realizado angio-TC coronária com score de cálcio coronário zero e circulação direita dominante. Medicado com ácido acetilsalicílico 100 mg, bisoprolol 2,5 mg, diazepam 10 mg, atorvastatina 10 mg e beta-histina 24 mg.

Cerca de dois meses após o início das queixas, o doente recorreu novamente a consulta de MGF por episódios de dejeções líquidas sem sangue, muco ou pús, que melhoravam com medidas não farmacológicas.

Após quatro meses, recorreu ao Serviço de Urgência do CHO-TV por episódio de lipotímia. Realizou novo ECG, onde se destacava padrão de bloqueio de ramo direito e depressão de ST de V1 a V4. Analiticamente com troponinas negativas, teve alta medicado com ivabradina 7,5 mg e nitroglicerina sublingual.

Foi novamente observado em consulta de MGF por agravamento do edema dos membros inferiores e dos genitais, após sete meses, tendo iniciado furosemida 40 mg, com melhoria significativa do edema e da astenia.

Por agravamento do cansaço com dispneia e sensação de lipotímia para pequenos esforços, foi solicitada, em consulta de Cardiologia, ressonância magnética cardíaca com resultado compatível com amiloidose cardíaca: hipertrofia assimétrica septal e hipocinésia difusa, traduzindo compromisso da função sistólica global (fração de ejeção do ventrículo esquerdo 47%, fração de ejeção do ventrículo direito 30%); T1 e T2 nativos e volume extracelular (39%) aumenta-

dos com precisão diagnóstica elevada para amiloidose cardíaca com disfunção biventricular. Nas análises, destacavam-se: proteinograma sem alterações (proteínas totais 6.1 g/dL, albumina 62.9%, globulina  $\alpha$ 1 4%, globulina  $\alpha$ 2 12%, globulina  $\beta$  10.9%, globulina  $\gamma$  10.2%, relação albumina-globulina 1.7); IgA 145 mg/dL, IgG 638 mg/dL, IgM 61 mg/dL; urina II com albumina 10 mg/dL; NT-pro-BNP 2465 pg/mL; Troponina T 0.086 ng/mL. Na urina de 24 horas observou-se: IgG1 313 mg/dL, IgG2 227 mg/dL, IgG4 2.4 mg/dL; Imunoglobulinas de cadeias leves com cadeia  $\lambda$  na urina aumentada (Cadeia K 197 mg/L; Cadeia  $\lambda$  106 mg/L; Razão K/ $\lambda$  1.86).

Perante estes achados, o utente foi referenciado a consulta de Cardiologia e de Medicina Interna do Hospital de Santa Maria, onde foi efetuada biópsia da mucosa retal que revelou pesquisa de amilóide positiva, positividade para o componente P, negatividade para amilóide AA e restante estudo não conclusivo.

Foi assumida cardiomiopatia amilóide de cadeias leves em contexto de mieloma múltiplo de cadeias leves lambda, pelo que foi referenciado a consulta de Hematologia. Iniciou terapêutica com bortezomib, ciclofosfamida e dexametasona, apresentando vários internamentos por intercorrências graves associadas à doença de base.

Por apresentar doença refratária à primeira linha de tratamento, iniciou recentemente protocolo com daratumumab com melhoria clínica significativa e recuperação progressiva da sua autonomia.

## DISCUSSÃO

A amiloidose cardíaca é uma doença rara e rapidamente progressiva<sup>1,2</sup>. A CMA-AL deve ser considerada como diagnóstico diferencial da etiologia da insuficiência cardíaca. O grau de suspeição deve basear-se na anamnese e nos exames com-



plementares de diagnóstico, em particular no ECG, ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca. Na CMA, pelo seu caráter restritivo, verifica-se, geralmente, ECG com sinais de baixa voltagem e ecocardiograma com hipertrofia ventricular<sup>2</sup>. Na presença destes achados em doente jovem, do sexo masculino, sem doença cardiovascular, o Médico de Família (MF) deverá ponderar este diagnóstico, proceder a estudo complementar dirigido e referenciar a consulta especializada.

O tempo médio de sobrevivência após atingimento cardíaco é de cerca de seis meses<sup>4</sup>. Apesar dos múltiplos internamentos e in-

tercorrências clínicas, até a data o doente apresenta uma sobrevivência superior a 24 meses e boa resposta ao tratamento de segunda linha.

### CONCLUSÕES

Este caso clínico demonstra a importância da atuação de uma equipa multidisciplinar na qual se inclui o MF como parte integrante do diagnóstico precoce. Dada a baixa prevalência desta patologia e o prognóstico reservado, o MF desempenhou um papel fundamental no diagnóstico e no acompanhamento do utente e sua rede de suporte.

### Conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse relacionados a publicação deste artigo.

### Financiamento

Nenhum.

### Contribuições dos autores


**ISC:** Administração do projeto, Curadoria de dados, Conceituação, Escrita – primeira redação, Investigação, Metodologia, Supervisão. **JF:** Curadoria de dados, Conceituação, Escrita – primeira redação, Investigação. **RL:** Curadoria de dados, Escrita – revisão e edição. **PM:** Escrita – revisão e edição. **CSB:** Escrita – revisão e edição.


### REFERÊNCIAS


1. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(2):91-102. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.165>
2. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(12):1323-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.053>
3. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021;385(1):46-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631>
4. Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, Tabbaa R. Amyloid heart disease. *New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management.* *Tex Heart Inst J.* 2005;32(2):178-84. PMID: 16107109

# Pé torto congênito na cardiopatia cianótica tipo transposição de grandes artérias

## *Congenital clubfoot in transposition of the great arteries as a cyanotic heart disease*

 Thais Cristina de Aquino Lima<sup>1</sup>

 Isis Zuli Soares Gonçalves<sup>1</sup>

 Eli Ávila Souza Júnior<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Alfenas – Alfenas (MG), Brasil.

<https://doi.org/10.5327/2965-0682-20234204>

### RESUMO

O método de Ponsetti é considerado, hoje, o padrão-ouro para o tratamento do pé torto congênito, inclusive em casos sindrômicos e negligenciados. A transposição de grandes artérias é uma cardiopatia congênita cianótica grave, comumente associada ao pé torto congênito. Apresenta-se o caso clínico de uma paciente de 1 ano e 2 meses, portadora de cardiopatia congênita cianótica tipo transposição de grandes artérias, com pé torto congênito negligenciado, que foi tratada nessa idade, pela primeira vez, com o método de Ponsetti, com obtenção de bons resultados. Apesar da idade limite para instituir o método de Ponsetti como opção terapêutica ainda ser obscura, é uma opção barata, segura, acessível, plausível de resultados satisfatórios mesmo em casos mais velhos, negligenciados e sindrômicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Pé torto equinovaro. Cardiopatias congênicas. Transposição de grandes artérias.

### ABSTRACT

The Ponsetti method is currently considered the gold standard for the treatment of congenital clubfoot, especially in syndromic and neglected cases. Transposition of the great arteries is a severe cyanotic congenital heart disease commonly associated with congenital clubfoot. We present a clinical case of a 1-year-and-2-month-old patient, with cyanotic congenital heart disease, transposition of the great arteries, and neglected congenital clubfoot, who was treated at this age, for the first time, with the Ponsetti method, with good results. Although the age limit for establishing the Ponsetti method as a therapeutic option is still unclear, it is a cheap, safe, accessible, and plausible option with satisfactory results even in older, neglected, and syndromic cases.

**KEYWORDS:** Clubfoot. Heart defects, congenital. Transposition of the great arteries.

Data de submissão: 24/07/2023

Data de aceitação: 13/08/2023

#### AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Eli Ávila Souza Júnior

E-mail: eli.junior@unifal-mg.edu.br



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos de licença Creative Commons Atribuição 4.0.

### INTRODUÇÃO

O método de Ponsetti é considerado o padrão-ouro para o tratamento do pé torto congênito (PTC) primário, assim como para as recidivas, casos negligenciados, e sindrômicos<sup>1</sup>.

A transposição de grandes artérias (TGA) é uma cardiopatia congê-

nita cianótica grave com manifestação no período neonatal, comumente associada a outras malformações, como o PTC. A mesma causa cianose grave, em que 30% dos indivíduos morrem na primeira semana de vida e 90% no primeiro ano quando não há intervenção<sup>2</sup>.

Nesse cenário, a abordagem das malformações osteomusculares associadas é frequentemente adiada para um segundo momento, havendo, muitas vezes, dúvidas sobre a indicação e melhor tempo de intervenção, riscos de intercorrências clínicas, e expectativa de vida.

Objetiva-se, por esse relato, demonstrar um caso de pé torto congênito unilateral negligenciado em uma paciente portadora de cardiopatia congênita cianótica tipo transposição de grandes artérias, que foi tratada pelo método de Ponsetti, sem intercorrências, obtendo-se bons resultados.

### CASO CLÍNICO

Trata-se de uma paciente do gênero feminino portadora de pé torto congênito unilateral à direita. Ao nascer, foi diagnosticada com cardiopatia cianótica tipo transposição de grandes artérias, comunicação interventricular e estenose pulmonar. Foi imediatamente submetida à cirurgia de Rastelli<sup>3</sup>, uma técnica cujo objetivo é corrigir a transposição dos vasos. No primeiro ano de pós-operatório necessitou de múltiplas internações hospitalares para tratamento de infecções pós-operatórias e monitorização cardíaca, e devido a condição cianótica da doença, a deformidade do pé torto foi negligenciada naquele momento.

Compareceu ao serviço de saúde ortopédico com 1 ano e 2 meses, acompanhada da mãe, que se queixava da deformidade do pé direito. Ao exame clínico notava-se pé equino-aduto-cavo-varo com rigidez importante em todos os segmentos. Exame vascular e neurológico normal. A mesma não havia iniciado a deambulação (Figura 1).

Diante do diagnóstico de pé torto congênito negligenciado, foi proposto tratamento não operatório seguindo



Figura 1. Inspeção dos pés sem carga.

do do método Ponsetti<sup>1</sup>. Em março de 2022, após avaliação clínica e ecocardiográfica, com autorização do médico cardiologista pediátrico, iniciou-se o tratamento seguindo-se o método proposto.

A correção das deformidades ocorreu progressivamente, sendo que, com 6 gessos obteve-se correção satisfatória do cavo, aduto e varo, com abdução de 50 graus, persistindo o equino, quando a tenotomia do aquiles foi realizada. A tenotomia, diferente do preconizado pelo método de Ponsetti, feita ambulatorialmente sob anestesia local, foi realizada em centro cirúrgico, com monitorização cardíaca, sob supervisão anestésica. Logo depois, foram realizadas trocas de gesso seriadas (Figura 2).

Após a tenotomia, a mesma permaneceu com o gesso por três semanas consecutivas em dorsiflexão máxima do tornozelo. Dorsiflexão máxima do tornozelo após tenotomia percutânea do aquiles.

No retorno de três semanas pós-tenotomia, já sem o gesso, notou-se correção satisfatória da deformidade. O pé mostrava-se plantígrado, capaz de adaptar a órtese de abdução.

No acompanhamento de três meses, a mãe da paciente mostrou-se satisfeita com a correção da deformidade (Figura 3). Todo o tratamento evoluiu sem intercorrências clínicas.

### DISCUSSÃO

A prevalência de anomalias associadas ao PTC ao nascimento varia muito entre os estudos. Wang et al.<sup>4</sup> reportaram uma associação de 10,8%, enquanto Byron-Scott et al.<sup>5</sup> reportaram 58%. Sharon-Weiner et al.<sup>6</sup> reportaram uma associação de 25% entre PTC e defeitos septais ventriculares.

Um estudo que avaliou as patologias congênitas mais associadas ao PTC, encontrou que defeitos do sistema nervoso central são os mais comuns (23,7%), seguindo

do do sistema músculo esquelético (21,8%), sistema cardiovascular (15,7%), sistema urogenital (10,9%), sistema gastrointestinal (6,6%), cabeça e pescoço (6,9%) e oculares (0,8%)<sup>7</sup>. Diante destas, decidir o momento oportuno de iniciar o tratamento do PTC pode ser conflituoso por incertezas como: melhor método a ser empregado, expectativa de vida, ocorrência de intercorrências clínicas, entre outros. No relato em questão, diante de uma cardiopatia congênita grave, optou-se por postergar a abordagem do PTC para um segundo momento em que houvesse maior estabilidade clínica e previsibilidade de expectativa de vida.

Evidências recentes sugerem que o método de Ponsetti é apropriado para casos sindrômicos e negligenciados, mas o limite de idade ainda não está bem estabelecido<sup>1</sup>.

Lourenço e Morcuende<sup>8</sup> estudaram 24 pés tortos negligenciados em pacientes de 1 a 9 anos. Eles usaram o método de Ponsetti com mínimas modificações. Uma delas foi o tempo de manipulação dos pés em cada sessão, que variou de 5 a 10 min, diferentemente do tempo mais curto usado no método de Ponsetti tradicional. Esse período mais longo de manipulação permitiu um alongamento mais efetivo das partes moles, que são menos elásticas. No relato em questão, também foi adotado um tempo de manipulação mais longo que o tradicional; entretanto, foi realizada atenta monitorização da perfusão de extremidades da paciente. Em nenhuma das sessões de manipulação e confecção do aparelho gessado houve ocorrência de cianose de extremidades.

No mesmo estudo de Lourenço e Morcuendes<sup>8</sup>, as trocas gessadas foram realizadas de duas em duas semanas, ao contrário do método semanal originalmente descrito por Ponsetti, a fim de fornecer mais tempo para o remodelamento nos casos negligenciados. No presente relato de caso, entretanto, as trocas semanais foram mantidas, a fim de garantir a inspeção semanal do



**Figura 2.** Trocas gessadas seriadas.



**Figura 3.** Inspeção dos pés após três meses de tratamento.

membro inferior e descartar a ocorrência de cianose nas extremidades.

Em relação à quantidade de gessos necessários, para casos negli-

genciados, frequentemente necessita-se de mais do que a quantidade preconizada por Ponsetti. Estudo de Sinha et al.<sup>9</sup> reportou um número maior de gessos para se obter correção máxima em casos negligenciados ao tratar 30 pacientes de faixa etária variando de 1 a 10 anos de idade. Nesse caso, em questão, mesmo se tratando de um pé torto negligenciado grave na avaliação inicial, obteve-se correção total com a realização da mesma quantidade de gessos preconizada por Ponsetti (seis trocas).

Outro ponto de destaque é sobre a capacidade máxima de abdução atingida nesses pés negligenciados, antes de se proceder com a tenotomia percutânea do Aquiles. Nos estudos de Sinha et al.<sup>9</sup> e Lourenço e Morcuende<sup>8</sup>, a máxima abdução atingida foi de 40 graus, diferente da abdução de 70 graus descrita originalmente por Ponsetti. Essa li-

mitação na abdução também foi notada nesse relato, sendo que, ao se atingir 50 graus (máximo atingido), a tenotomia percutânea do tendão de Aquiles foi executada.

Ao que parece, este é o primeiro relato de caso que apresenta o tratamento do PTC negligenciado nas cardiopatias congênicas cianóticas tipo TGA pelo método de Ponsetti.

### CONCLUSÃO

Nas cardiopatias congênicas cianóticas, muitas vezes as deformidades osteomusculares apendiculares, como o pé torto congênito, são negligenciadas devido a priorização, em primeiro momento, das condições vitais do paciente.

O principal objetivo deste relato é reportar que o pé torto congênito em associação com malformações graves, como as cardiopatias cianóticas, pode ser abordado, se ne-



cessário, em um segundo momento, após estabilização clínica, com maior previsibilidade de expectativa de vida, seguindo os protocolos do método de Ponsetti, com resultados satisfatórios.

#### Conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse relacionados a publicação deste artigo.

#### Financiamento

Nenhum.

#### Contribuição dos autores





**TCAL:** Curadoria de dados, Análise formal, Escrita – primeira redação.  
**IZSG:** Curadoria de dados, Análise formal, Escrita – primeira redação,  
**EASJ:** Conceituação, Escrita – revisão e edição, Supervisão.

## REFERÊNCIAS

1. Alves C, Battle AE, Rodriguez MV. Neglected clubfoot treated by serial casting: a narrative review on how possibility takes over disability. *Ann Transl Med.* 2021;9(13):1103. <https://doi.org/10.21037/atm-21-65>
2. Szymanski MW, Moore SM, Kritzmire SM, Goyal A. Transposition of the great arteries. *StatPearls.* Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023
3. Huang ES, Herrmann JL, Rodefeld MD, Turrentine MW, Brown JW. Rastelli operation for D-Transposition of the great arteries, ventricular septal defect, and pulmonary stenosis. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2019;10(2):157-63. <https://doi.org/10.1177/2150135118817765>
4. Wang H, Barisic I, Loane M, Addor MC, Bailey LM, Gatt M, et al. Congenital clubfoot in Europe: a population-based study. *Am J Med Genet A.* 2019;179(4):595-601. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61067>
5. Byron-Scott R, Sharpe P, Hasler C, Cundy P, Hirte C, Chan A, et al. A south Australian population-based study of congenital talipes equinovarus. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2005;19(3):227-37. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2005.00647.x>
6. Sharon-Weiner M, Sukenik-Halevy R, Tepper R, Fishman A, Biron-Shental T, Markovitch O. Diagnostic accuracy, work-up, and outcomes of pregnancies with clubfoot detected by prenatal sonography. *Prenat Diagn.* 2017;37(8):754-63. <https://doi.org/10.1002/pd.5077>
7. Stoll C, Alembick Y, Dott B, Roth MP. Associated anomalies in cases with congenital clubfoot. *Am J Med Genet A.* 2020;182(9):2027-36. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61721>
8. Lourenço AF, Morcuende JA. Correction of neglected idiopathic club foot by the Ponseti method. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89(3):378-81. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.89B3.18313>
9. Sinha A, Mehtani A, Sud A, Vijay V, Kumar N, Prakash J. Evaluation of Ponseti method in neglected clubfoot. *Indian J Orthop.* 2016;50(5):529-35. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.189597>

# Transtorno afetivo bipolar com ciclagem rápida: relato de caso

## Rapid cycling bipolar disorder: case report

 Mariana Vieira Culau<sup>1</sup>  
 Kathy Aleixo Marcolin<sup>1</sup>  
 Edinês Carolina Pedro<sup>1</sup>  
 Ananda Rubin Teixeira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Franciscana – Santa Maria (RS), Brasil.

<https://doi.org/10.5327/2965-0682-20234205>

### RESUMO

O conceito de ciclagem rápida foi introduzido por Dunner e Fieve, em 1970, como um especificador de curso para doenças bipolares. De acordo com os autores, a ciclagem rápida foi definida como uma condição em que ocorrem pelo menos 4 episódios de humor distinto dentro de um período de 12 meses. A etiopatogenia da ciclagem rápida permanece desconhecida, embora pareça haver uma relação entre depressão, sexo feminino, hipotireoidismo e uso de antidepressivos. Muitas vezes, o transtorno afetivo bipolar (TAB) apresenta quadro clínico semelhante a um transtorno de personalidade, resultando em um diagnóstico incorreto e, conseqüentemente, um tratamento inadequado. O reconhecimento rápido desta patologia é crucial, apesar de difícil, para um bom prognóstico e percurso clínico, tendo em vista que os indivíduos com TAB apresentam maior risco de suicídio e baixa adesão ao tratamento. Como consequência, a bipolaridade está associada a altas taxas de recorrência e recaída. No presente estudo foi realizada revisão da literatura acerca das apresentações desta patologia, bem como intervenções terapêuticas atualizadas. O propósito deste relato de caso é enfatizar a relevância de investigação diagnóstica adequada, além de destacar o manejo precoce para desfecho positivo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Transtorno bipolar. Farmacologia. Relatos de casos. Antipsicóticos.

### ABSTRACT

The concept of rapid cycling was introduced by Dunner and Fieve in 1970 as a course specifier for bipolar disorders. According to the authors, rapid cycling was defined as a condition in which at least four distinct mood episodes occur within a 12-month period. The etiopathogenesis of rapid cycling remains unknown, although there appears to be a relationship between depression, female gender, hypothyroidism, and antidepressant use. Bipolar disorder often presents a clinical condition similar to a personality disorder, resulting in an incorrect diagnosis and, consequently, inadequate treatment. The recognition of this pathology is crucial, although difficult, for a good prognosis and clinical course, considering that individuals with bipolar disorder have a higher risk of suicide and low adherence to treatment. Consequently, bipolarity is associated with high rates of recurrence and relapse. In this study, a literature review was carried out on the presentations of this pathology as well as updated therapeutic interventions. The purpose of this case report is to emphasize the relevance of an appropriate diagnostic investigation in addition to highlighting early management for a positive outcome.

**KEYWORDS:** Bipolar disorder. Pharmacology. Case reports. Antipsychotic agents.

Data de submissão: 31/07/2023  
Data de aceite: 13/08/2023

#### AUTOR CORRESPONDENTE

Mariana Vieira Culau  
E-mail: marianaculau@gmail.com;  
mariana.vculau@ufn.edu.br



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos de licença Creative Commons Atribuição 4.0.

### INTRODUÇÃO

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma condição psiquiátrica crônica e complexa que envolve aspectos neuroquímicos, cognitivos, psico-

lógicos, funcionais e afetivos, podendo afetar até 1% da população em geral. Conforme os manuais de classificação diagnóstica, o TAB é caracterizado por episódios de ma-

nia, hipomania e depressão maior que variam em intensidade, frequência e duração<sup>1,2</sup>.

É subdividido em transtorno afetivo bipolar tipo I e tipo II. No tipo

I, os pacientes devem apresentar pelo menos um episódio maníaco ao longo da vida, enquanto no TAB tipo II deve haver pelo menos um episódio de hipomania e depressão maior, enquanto episódios maníacos obrigatoriamente devem estar ausentes<sup>3</sup>.

Pacientes que apresentam quatro ou mais episódios de humor dentro de 12 meses, são classificados como "cicladores rápidos". A presença de transtorno afetivo bipolar com ciclagem rápida é a variante mais maligna do transtorno bipolar tendo em vista que os pacientes apresentam maior risco de sofrer alguma incapacidade severa não responsiva aos tratamentos<sup>4,5</sup>.

De maneira geral, o TAB cursa com inúmeros riscos e consequências aos pacientes acometidos: maior taxa de mortalidade por suicídio, maior morbidade depressiva, maior incidência de transtornos de ansiedade, abuso de substâncias, bulimia, sintomas de irritabilidade, comportamentos de risco, impulsividade e agitação<sup>6</sup>. Tendo em vista a emergência e as implicações desse transtorno, são necessárias maiores investigações, a fim de aprimorar e colaborar para os critérios diagnósticos, compreender a fisiopatologia e a frequência de episódios.

## DESCRIÇÃO DO CASO

I.M.P, feminina, 60 anos, ensino superior completo (arquivologia), aposentada por invalidez. Paciente interna no dia 6 de março de 2021 apresentando recusa alimentar, lentificação psicomotora, mutismo, humor depressivo e delírios persecutórios, de ruína e de culpa. Acreditava estar sendo vigiada, que recebia mensagens pela TV, que fizera coisas erradas e que a culpariam por isso. Já fazia acompanhamento psiquiátrico prévio, em uso de clozapina 300 mg/d, venlafaxina 75 mg/d, biperideno 8 mg/d e divalproato 1.500 mg/d.

Paciente apresentava fasciculação de língua e rigidez da mandíbula, sendo então, diminuída a clozapina para 200 mg/d, com controle

adequado do extrapiramidalismo. Devido aos sintomas depressivos, optou-se pela substituição da venlafaxina por escitalopram dose baixa (5 mg/d) em 09/03.

Com a persistência dos sintomas depressivos, dois dias depois, foi iniciado carbonato de lítio 450 mg 1/2 cp à noite.

Houve melhora importante do quadro a partir do 10º dia de internação. A paciente apresentou comportamento mais organizado e redução da bradialia. Os delírios de culpa e ruína, embora ainda presentes, eram de menor intensidade. Modulava melhor o afeto, sorrindo em determinados momentos da entrevista.

Recebeu alta melhorada após 21 dias de internação, com a seguinte prescrição: clozapina 200 mg/d, biperideno 4 mg/d, divalproato 1.500 mg/d (valproatemia 92), carbonato de lítio 450 mg 1/2cp (litemia 0,6).

A primeira internação desta paciente ocorreu aos 32 anos de idade, em 1993, no Hospital da PUCRS. Nessa ocasião, apresentava sintomatologia depressiva: anedonia, desânimo, tristeza e diminuição do apetite com perda de 4 kg aproximadamente. Recebeu alta com melhora parcial após 18 dias de internação.

Apresentou múltiplas internações psiquiátricas posteriores, sempre por sintomatologia depressiva. Já fez uso de vários fármacos por tempo e doses adequadas, inclusive sessões de eletroconvulsoterapia. Suas internações duram cerca de um mês, sendo frequente a paciente apresentar viradas maníacas na própria internação. Recebe alta estabilizada com melhora do quadro, mas apesar da boa adesão ao tratamento, apresenta episódios de exacerbação dos sintomas mesmo na vigência do uso dos fármacos.

Com a evolução do quadro, vem apresentando maior dificuldade no controle dos episódios, ficando pouco tempo estável e já ciclando o polo da doença. Em casa, os familiares e cuidadores notam mudanças comportamentais na paciente a cada duas semanas, aproximadamente.

Há períodos em que ela fica mais otimista, faz mais compras, apresenta uma autoestima elevada, fica mais falante e sociável, alternando com períodos de isolamento, tristeza, pessimismo que, quando muito intensos, evoluem para delírios de culpa, ruína ou persecutórios. Em um destes episódios, apresentou uma grave tentativa de suicídio com fármacos, necessitando um longo período de internação em Unidade de Terapia Intensiva.

A enferma apresenta viradas maníacas nas próprias internações, por exemplo, em uma internação de 2019, optou-se por iniciar sertralina 50 mg devido sintomas depressivos, ocorrendo melhora destes, entretanto, desencadeou sintomas de elevação de humor (taquialia, irritabilidade, aumento de energia e humor expansivo), foi decidido por suspender o uso do medicamento.

Além da própria dificuldade no tratamento da doença de base da paciente, ela apresenta uma série de fatores que limitam o tratamento: é portadora de tremor essencial que intensifica com uso do lítio e do divalproato, mesmo na vigência do tratamento com primidona 400 mg ao dia. Apresenta sintomas extrapiramidais com diversos antipsicóticos, ainda que em doses moderadas. Além disso, a enferma possui histórico familiar de TAB, uma prima com este diagnóstico cometeu suicídio em 2020.

Atualmente, entre as crises, não apresenta remissão total dos sintomas e cursa com deterioro cognitivo progressivo. A paciente é aderente ao tratamento e deverá seguir acompanhamento médico psiquiátrico e psicológico ambulatorialmente, uma vez por mês.

## REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

### Transtorno afetivo bipolar com ciclagem rápida

A ciclagem rápida tem um curso clínico refratário e comumente está associado a maior comprometimen-

to do trabalho, abuso de álcool, tentativas de suicídio mais frequentes e menor resposta ao tratamento farmacológico padrão<sup>7</sup>. Em consonância com o que foi dito, esta paciente do caso, com cerca de 30 anos de evolução da doença e com deterioro cognitivo progressivo, apresenta limitação funcional importante, visto que tem uma recuperação apenas parcial entre os episódios, acarretando prejuízo laboral intenso que culminou em aposentadoria por invalidez.

### Fatores de risco

O transtorno bipolar de ciclo rápido foi associado à idade mais precoce de início, em relação aos pacientes não cicladores rápidos<sup>8</sup>.

Apesar dos riscos serem discutidos na literatura, vale destacar que ainda não há um consenso. Sexo feminino, temperamento ciclotímico, hipotireoidismo e possível uso excessivo de antidepressivos estão relacionados a maior chance de desenvolver ciclagem rápida<sup>9,10</sup>.

No caso apresentado, a caracterização epidemiológica corresponde ao que é consenso na literatura, como sexo feminino e temperamento ciclotímico. Em relação aos fatores de risco para o desenvolvimento de ciclagem rápida, a paciente do caso apresenta o diagnóstico de TAB tipo II.

### Tratamento

O tratamento envolve interromper ou reduzir qualquer possível agente promotor da ciclagem rápida, adicionar ou otimizar estabilizadores de humor e usar tratamentos experimentais e individuais para cada paciente, se houver fracasso persistente dos tratamentos mais tradicionais<sup>11</sup>.

O uso de antidepressivos está associado ao início ou piora da ciclagem rápida, com virada maníaca, embora essa associação não tenha sido consistentemente confirmada. Alguns estudos randomizados sugerem que monoterapia com antidepressivo a curto prazo pode ser tão eficaz quanto a terapia com estabilizadores de humor na redução de sintomas depressivos e na prevenção da recaída

depressiva, sem aumentar a incidência de sintomas hipomaniacos<sup>12</sup>.

A maioria das diretrizes sobre o tratamento do transtorno bipolar com ciclagem rápida recomenda a terapia com estabilizador de humor como primeira linha, podendo ou não estar associado a um antidepressivo<sup>12</sup>.

É importante ressaltar que o tratamento é semelhante ao tratamento do TAB convencional, porém mais complexo e, por esta razão, deve ser individualizado para cada paciente. Uma forte aliança terapêutica se torna fundamental para melhorar a adesão do indivíduo à terapêutica, o qual deve ter acompanhamento permanente, com acesso a um provedor de cuidados primários para atender necessidades de saúde física e mental. Monitoramento regular e contínuo dos sintomas de humor e outras medidas relacionadas à própria recuperação individual do paciente (como sono, cognição, qualidade de vida) devem ser incentivados<sup>13</sup>.

Conforme as diretrizes da “Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments” (CANMAT), ainda não há evidência clara de superioridade de algum agente específico para tratar sintomas de bipolaridade com ciclo rápido. Com isso, a farmacoterapia deve ser escolhida individualmente e com base nas recomendações gerais para o tratamento de TAB. Entretanto, aripiprazol e olanzapina, dois medicamentos antipsicóticos, podem ser eficazes na redução de sintomas maníacos agudos e na prevenção de recaídas. A quetiapina pode ser eficaz na redução de sintomas depressivos. Lítio, divalproex, olanzapina e quetiapina têm eficácia antidepressiva na manutenção<sup>13,14</sup>.

É recomendado a todos os pacientes em mania aguda que iniciem com um dos medicamentos disponíveis de primeira linha, em monoterapia ou combinados. Lítio, quetiapina, ácido valproico, aripiprazol, paliperidona, risperidona e cariprazina são exemplos de medicamentos nível 1 de evidência. O lítio deve ser considerado o primeiro para manejo da mania aguda, a menos que haja razões

específicas para não o usar, como características mistas, comorbidade com uso de substância ou ausência de resposta anterior ao lítio<sup>13</sup>.

A terapia combinada inclui antipsicóticos atípicos, como quetiapina, aripiprazol, risperidona associados a lítio ou ácido valproico. Em geral, a terapia combinada está associada a maiores eventos adversos do que a monoterapia<sup>13</sup>.

Se os sintomas não forem controlados com monoterapia ou terapia combinada com agentes de primeira linha, a dosagem deve ser otimizada e questões de falta de adesão devem ser identificadas. A resposta terapêutica é esperada dentro de uma a duas semanas<sup>13</sup>.

Em resumo, características clínicas dos pacientes podem ajudar a fazer as escolhas de tratamento. O lítio, por exemplo, é preferível ao divalproato para indivíduos que exibem mania grandiosa e eufórica, episódios anteriores de doença, história familiar de TAB. O divalproato é recomendado para aqueles com episódios múltiplos, humor irritável ou disfórico predominantemente. Terapia de combinação com lítio ou divalproato mais um antipsicótico atípico é recomendado quando é necessária uma resposta mais rápida, em pacientes de risco considerável<sup>13</sup>.

Se um paciente estava em uso de lítio e teve um episódio agudo de depressão bipolar ou não respondeu à monoterapia com lítio, é necessário alterar o medicamento para lurasidona ou lamotrigina, associar com quetiapina ou mudar para a monoterapia com quetiapina<sup>13</sup>.

Sempre levar em conta questões de não adesão ao tratamento em caso de falha de resposta ao medicamento escolhido. Um mesmo medicamento pode ser selecionado para atender vários objetivos, por exemplo, lítio pode ser usado para depressão aguda com a intenção de também reforçar a profilaxia anti-maníaca. Nesse cenário, se o lítio for ineficaz no paciente para uma depressão bipolar aguda, mas também está sendo usado a longo prazo



para profilaxia anti-maniaca, então deve-se adicionar uma intervenção diferente para a depressão<sup>13</sup>.

Psicoterapias adjuvantes podem ser úteis para episódios depressivos agudos e para a manutenção do tratamento a fim de prevenir recaídas e restaurar a qualidade de vida para o paciente e família, além de educar o indivíduo acerca de sua doença, melhorar a adesão, e o gerenciamento de dificuldades interpessoais, permitir a detecção precoce de sintomas e criar estratégias para lidar com estresses que possam agravar o quadro<sup>13,15</sup>.

## CONCLUSÃO

O Transtorno Afetivo Bipolar com Ciclagem Rápida cursa com inúmeros

riscos e consequências aos pacientes acometidos, infelizmente, essa patologia é de difícil tratamento farmacológico, condição agravada pelo fato de serem pouco estudados. É importante atentar-se para possíveis fatores desencadeadores, como no caso desse trabalho: sexo feminino, idade precoce de início, histórico familiar de bipolaridade e curso crônico da doença. O prognóstico é bastante variável e uma boa adesão ao tratamento deve ser muito bem discutida junto ao paciente e família. A terapia combinada tem se mostrado mais eficaz no processo de controle de surtos bipolares. Apesar de todas essas dificuldades, a ciclagem rápida não apresenta consensos, visto que são poucos os

estudos em grande escala que investigaram essa condição.

## Conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse relacionados a publicação deste artigo.

## Financiamento

Nenhum.

## Contribuições dos autores




**MVC:** Curadoria de dados, Escrita – primeira redação, Visualização. **KAM:** Administração do projeto, Supervisão, Validação. **ECP:** Curadoria de dados, Conceituação, Escrita – revisão e edição. **ART:** Curadoria de dados, Conceituação, Escrita – revisão e edição.

## REFERÊNCIAS

- Menezes SL, Souza MCBM. Implicações de um grupo de psicoeducação no cotidiano de portadores de transtorno afetivo bipolar. *Rev Esc Enferm USP*. 2012;46(1):124-31. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342012000100017>
- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- Janicak PG. Bipolar disorder in adults and lithium: pharmacology, administration, and management of side effects. UpToDate; 2018.
- Walshaw PD, Gyulai L, Bauer M, Bauer MS, Calimlim B, Sugar CA, et al. Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: a double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T<sub>4</sub>) and triiodothyronine (T<sub>3</sub>). *Bipolar Disord*. 2018;20(7):594-603. <https://doi.org/10.1111/bdi.12657>
- Kato M, Adachi N, Kubota Y, Azekawa T, Ueda H, Edagawa K, et al. Clinical features related to rapid cycling and one-year euthymia in bipolar disorder patients: a multicenter treatment survey for bipolar disorder in psychiatric clinics (MUSUBI). *J Psychiatr Res*. 2020;131:228-34. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.09.030>
- Furio MA, Popovic D, Vieta E, Stukalin Y, Hagin M, Torrent C, et al. Characterization of rapid cycling bipolar patients presenting with major depressive episode within the BRIDGE-II-MIX study. *Bipolar Disord*. 2021;23(4):391-9. <https://doi.org/10.1111/bdi.12994>
- Buoli M, Serati M, Altamura AC. Biological aspects and candidate biomarkers for rapid-cycling in bipolar disorder: a systematic review. *Psychiatry Res*. 2017;258:565-75. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.059>
- Lee S, Tsang A, Kessler RC, Jin R, Sampson N, Andrade L, et al. Rapid-cycling bipolar disorder: cross-national community study. *Br J Psychiatry*. 2010;196(3):217-25. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.067843>
- Koukopoulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments. *Pharmacopsychiatr Neuropsychopharmacol*. 1980;13(4):156-67. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1019628>
- Mehta A, Calabrese JR. Rapid cycling bipolar disorder: update on phenomenology and treatment. *Medscape Psychiatry*. 2005;10(2).
- Schneck CD. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 11:22-7.
- Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, DeRubeis RJ. Comparison of treatment outcome using two definitions of rapid cycling in subjects with bipolar II disorder. *Bipolar Disord*. 2017;19(1):6-12. <https://doi.org/10.1111/bdi.12462>
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97-170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
- Siwiek M, Gorostowicz A. Lurasidone in therapy of treatment-resistant ultra-rapid cycling bipolar disorder: case report. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021;19(3):568-71. <https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.3.568>
- Souza FGM. Tratamento do transtorno bipolar: eutímia. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)*. 2005;32(suppl 1):63-70. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000700010>

# Os perigos do zolpidem: relato de caso

## *The dangers of zolpidem: a case report*

 Isabela Trigo Arbache<sup>1</sup>  
 André Franklin Moreira<sup>1</sup>  
 Maria Caroline Camelo Costa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Tratamento Bezerra de Menezes – São Bernardo do Campo (SP), Brasil.

<https://doi.org/10.5327/2965-0682-20234206>

### RESUMO

*O zolpidem emergiu como uma alternativa promissora devido à sua suposta falta de efeitos adversos e risco de dependência. Isso resultou em uma ampla prescrição do medicamento, alcançando níveis recordes de venda tanto no Brasil quanto nos Estados Unidos. No entanto, contrariando as expectativas, observa-se que o uso dessa droga pode acarretar importantes riscos como exacerbação da insônia, amnésia, alucinações, delírios, aumento do risco de quedas e depressão. Além disso, o zolpidem apresenta potencial para desenvolvimento de tolerância e dependência, devido à sua ação farmacológica na subunidade 1-alfa dos receptores GABA A. Neste relato de caso, acompanhamos paciente masculino, de 66 anos, com sequelas neurológicas prévias, com dependência de zolpidem e que nos episódios em que fazia uso da substância — de 4 a 5 comprimidos de 10 mg por dia — apresentava quadros de delirium.*

**PALAVRAS-CHAVE:** Zolpidem. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. Distúrbios de início e da manutenção do sono.

### ABSTRACT

*Zolpidem has emerged as a promising alternative drug due to its alleged lack of adverse effects and risk of dependency. This has led to widespread prescription of this drug, reaching record sales levels in both Brazil and the United States. However, contrary to expectations, it has been observed that the use of this drug can entail significant risks such as exacerbated insomnia, amnesia, hallucinations, delusions, increased risk of falls, and depression. Furthermore, zolpidem presents the potential for tolerance and dependency development due to its pharmacological action on the alpha-1 subunit of GABA A receptors. In this case report, we presented a 66-year-old male patient with pre-existing neurological sequelae who developed a dependence on zolpidem. During the episodes of substance use, he took 4–5 tablets of 10 mg/day and presented with delirium.*

**KEYWORDS:** Zolpidem. Drug-related side effects and adverse reactions. Sleep initiation and maintenance disorders.

Data de submissão: 01/08/2023  
Data de aceite: 13/08/2023

#### AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

André Franklin Moreira  
E-mail: andre.franklin.moreira@gmail.com



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos de licença Creative Commons Atribuição 4.0.

### INTRODUÇÃO

A insônia caracteriza-se por um distúrbio no qual há insatisfação com a quantidade ou qualidade de sono associado há pelo menos três meses de dificuldade em iniciar ou manter o sono. A prevalência de insônia na população em geral varia de 12 a 20%<sup>1</sup>. Tratamentos farmacológicos para a insônia fo-

ram amplamente utilizados ao longo da história. No início do século 20, com barbitúricos; na década de 60 com benzodiazepínicos e mais recentemente, na década de 90, com o advento do zolpidem<sup>2</sup>.

Esta droga surgiu, inicialmente, como uma alternativa por supostamente não apresentar efeitos adversos como tolerância, dependên-

cia física e sintomas de abstinência, porém, diferentemente do que se acreditava, dados mostram que o medicamento tem potencial de desenvolvimento de abuso e/ou dependência física/psíquica, além de mostrar tolerância após uso prolongado<sup>3</sup>.

O zolpidem se mantém hoje como uma das medicações mais amplamente prescritas para o tra-

tamento da insônia<sup>2</sup>, sendo o sedativo mais prescrito nos Estados Unidos nos últimos 25 anos<sup>4</sup>. Dados do CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) constatam aumento do consumo desta medicação entre 2011 e 2020, com crescimento de 676% em 10 anos no Brasil. Em 2020, observou-se pico de vendas com 23,3 milhões de caixas. Entre janeiro e junho de 2022, 10,6 milhões de caixas do remédio foram comercializadas, mais da metade (55,6%) do total de 2021<sup>5</sup>.

Diversas notícias<sup>6,7</sup> recentes, veiculadas pela mídia, mostram os riscos do uso abusivo desta medicação, inclusive com relatos de usuários que fazem uso recreativo da droga, com o intuito de “testar” possível efeito de alucinógeno<sup>8</sup>. Em artigo, publicado no *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online*, são discutidos também aspectos jurídicos da questão com relatos de pacientes dirigindo, cometendo crimes violentos e inclusive abuso sexual sob influência da substância<sup>9</sup>.

Este relato de caso tem como propósito abordar a questão da dependência do zolpidem e os efeitos adversos graves associados ao uso dessa droga em um paciente com histórico de sequelas neurológicas pré-existentes.

## RELATO DE CASO

Paciente G.R.S.M. Sexo masculino, 66 anos, natural do Uruguai (reside no Brasil desde 1982), médico intensivista neonatal aposentado, casado há dois anos, mora com o marido, tem três filhos de casamento prévio (não tem contato), religião Mórmon. Compareceu acompanhado do marido que relata que paciente apresentava agressividade, confusão mental e comportamento desorganizado com piora há dois meses.

Paciente relata sofrer de insônia há 20 anos, fazendo uso de Rivotril diariamente e que, há três anos, fez a troca para zolpidem. Nos últimos dois meses relata um aumento gradual no consumo “uns dois ou três

comprimidos de 10 mg todas as noites”. No entanto, de acordo com relato do parceiro, ele consumia “de quatro a cinco comprimidos por noite” e ocasionalmente um comprimido pela tarde. Encontrou em casa quatro caixas fechadas da medicação escondidas embaixo da cama e três caixas dentro do armário. Segundo relato, o paciente ficava agressivo, desorientado e violento, tendo inclusive episódios de andar pelas ruas despido e dirigir durante a madrugada sem lembrar dessas ações no dia seguinte. Diz também que nos últimos dois meses esses sintomas ficaram piores e insustentáveis quando o paciente não tomava zolpidem, agia normalmente.

Em sua história psiquiátrica pregressa, apresentava quadro de tristeza persistente nos últimos seis meses, mostrando preferência pelo isolamento, ideias de morte, choro fácil e perda do autocuidado. O histórico do paciente inclui duas tentativas de autoextermínio, uma em outubro de 2022 (corte de faca em pulso) e outra em novembro de 2022 (por ingesta de medicamentos). O paciente fazia uso de escitalopram 10 mg, prescrito por um psiquiatra há cinco meses.

O paciente em questão tem um histórico médico significativo. Em 1977, foi diagnosticado com um glioma em lobo temporal direito e submetido a cirurgia para retirada do tumor, além de quimioterapia e radioterapia. Desde então, o paciente apresenta crises convulsivas pontuais, sendo a última em setembro de 2022, fazendo uso de topiramato 100 mg para controle dessas crises. Relata que em 2016 sofreu uma lesão iatrogênica durante um procedimento na uretra, o que resultou em incontinência urinária e o uso de fraldas. Em 2018, o paciente passou por uma nova cirurgia cerebral, desta vez para a remoção de um meningioma fronto-temporal direito. O marido do paciente relatou que após as cirurgias neurológicas o paciente apresentou dificuldades na evocação de palavras, lentificação da fala e psi-

comotora. Em dezembro de 2022, o paciente sofreu um AVE isquêmico. O paciente nega o uso de álcool e de outras substâncias psicoativas. Sem histórico familiar relevante.

Em seu exame psíquico na data de entrada no serviço (22/03/2023) se apresentava vigil, com autocuidado preservado, colaborativo, desorientado autopsiquicamente e alopsiquicamente, humor não polarizado, afeto pouco ressoante, pensamento empobrecido, juízo de realidade prejudicado, sem crítica de morbidez. As hipóteses diagnósticas levantadas na ocasião, baseado no DSM V, foram de: transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de sedativos e hipnóticos (zolpidem) F13.2; delirium medicamentoso (F05); transtorno mental devido a lesão e disfunção cerebral (F06); demência vascular (F01).

Durante sua internação, foi realizada RM (29/03/2023) visando descartar novo episódio isquêmico, não sendo constatadas alterações significativas em relação a exame prévio (15 de dezembro de 2022). Teste MoCA com resultado 13/30 (normal acima de 26), paciente perdeu pontos principalmente em função visoespacial, memória e linguagem.

Paciente já estava em desmame da medicação previamente à internação. No serviço foi prescrito quetiapina 25 mg a noite, associado a topiramato 100 mg e escitalopram 10 mg (medicações que o paciente já fazia uso). foram monitorados os sinais vitais para observar possíveis sintomas de abstinência, sendo necessário medicá-lo apenas uma única vez (no primeiro dia de internação) com zolpidem à noite. Internação transcorreu sem outras intercorrências e o paciente evoluiu para melhora do quadro, remetindo desorganização apresentada.

## DISCUSSÃO

O zolpidem age no receptor GABA A, tendo afinidade pela subunidade alfa 1, que é responsável pela função sedativa. Estudos *in vitro* mostram, no entanto, que a medicação em altas

doses perde sua seletividade aos receptores alfa 1, ligando-se aos receptores alfa 2 e 3, semelhante a ação farmacológica dos benzodiazepínicos. Portanto, o zolpidem ajudaria a aliviar sintomas ansiosos e sua descontinuação abrupta poderia produzir sintomas como ansiedade, tremores, palpitações, sudorese, convulsões tônico-clônicas, semelhante a retirada dos benzodiazepínicos<sup>10</sup>.

Metanálise recente publicada no *The Lancet* abordando tratamento de insônia, constatou que o uso prolongado do zolpidem, por mais de três meses, não é recomendado, uma vez que seus benefícios são evidentes apenas no tratamento agudo<sup>1</sup>. Apesar disso, muitos médicos ainda prescrevem essa forma de tratamento, que também é amplamente utilizada pelos pacientes. É importante ressaltar que a pesquisa identificou uma significativa ocorrência de efeitos colaterais relacionados ao zolpidem em comparação ao placebo, sendo tonturas e náuseas os principais efeitos relatados.

Dentre outros, os efeitos adversos descritos na literatura estão também a exacerbação da insônia, amnésia, alucinações, delírios, que-

das, depressão<sup>11</sup>. Alguns relatos sugerem a possibilidade de evolução para quadros de delirium decorrente ao uso da medicação, sendo essa reação mais prevalente em idosos, como no caso do paciente descrito, e em pacientes que fazem uso de altas doses da substância<sup>12</sup>.

Para tratamento da dependência do zolpidem, autores relatam tentativa de desmame e associação com quetiapina<sup>13</sup>, pregabalina<sup>14</sup>, clonazepam<sup>15</sup> e diazepam<sup>16</sup>. No entanto, carece protocolo específico para tratamento. O paciente em questão já estava em redução gradativa da medicação previamente à internação, prosseguindo sem necessidade de outras intervenções farmacológicas.

## CONCLUSÃO

No caso relatado, vimos o potencial risco do uso de zolpidem em um paciente que possui comorbidades clínicas importantes decorrentes de AVCs prévios e comprometimento de funções neuropsiquiátricas. Trata-se de uma droga que surgiu no mercado como alternativa, sob a premissa de que não levaria a dependência e a efeitos adversos, como outras dro-

gas hipnóticas. No entanto, é observado que pode levar a efeitos adversos graves, com risco importante de abuso e dependência.

Assim sendo, a utilização excessiva dessa substância potencialmente perigosa tornou-se uma questão crucial de saúde pública, considerando o significativo aumento do seu consumo no país. É de extrema importância promover a discussão sobre esse tema, a fim de evitar a recorrência de relatos como o mencionado.

## Conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse relacionados a publicação deste artigo.

## Financiamento

Nenhum.

## Contribuições dos autores

**ITA:** Análise formal, Curadoria de dados, Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Investigação. **AFM:** Administração do projeto, Conceituação, Escrita – revisão e edição, Supervisão, Visualização. **MCCC:** Análise formal, Curadoria de dados, Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Investigação.

## REFERÊNCIAS






1. Crescenzo F, D'Aló GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2022;400(10347):170-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00878-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9)
2. Madari S, Golebiowski R, Mansukhani MP, Kolla BP. Pharmacological management of insomnia. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):44-52. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01010-z>
3. Niz LR, Silva MZ, Ratzke R. Manejo da abstinência de zolpidem: uma série de casos. *Debates Psiquiatr*. 2023;13:1-8. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2023.v13.469>
4. Westermeyer J, Carr TM. Zolpidem-associated consequences: an updated literature review with case reports. *J Nerv Ment Dis*. 2020;208(1):28-32. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000001074>
5. Mellis F. Venda de zolpidem, remédio da moda para dormir, cresce 676% em dez anos no Brasil. R7, 28 de novembro de 2022 [cited on 2023 Jun 28]. Available from: <https://noticias.r7.com/saude/venda-de-zolpidem-remedio-da-moda-para-dormir-cresce-676-em-dez-anos-no-brasil-28112022>
6. Garcia M. Jovem conta ter gastado R\$ 9 mil após tomar zolpidem; entenda o que é o medicamento e os riscos. G1, 12 de agosto de 2022 [cited on 2023 Jun 28]. Available from: <https://g1.globo.com/saude/noticia/2022/08/12/jovem-conta-ter-gastado-r-9-mil-apos-tomar-zolpidem-entenda-o-que-e-o-medicamento-e-os-riscos.ghtml>
7. Pinheiro A. Zolpidem ganha redes sociais com efeitos colaterais e fascínio pela indução do sono. Folha de São Paulo, 14 de abril de 2023 [cited on 2023 Jun 28]. Available from: <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrio/2023/04/zolpidem-ganha-redes-sociais-com-efeitos-colaterais-e-fascinio-pela-inducao-do-sono.shtml>
8. Usuários combinam de tomar zolpidem, sem indicação médica, para 'testar' possível alucinação nas redes sociais; veja riscos. Fantástico, 07 de novembro de 2022 [cited on 2023 Jun 28]. Available from: <https://g1.globo.com/fantastico/noticia/2022/11/07/usuarios-combinam-de-tomar-zolpidem-sem-indicacao-medica-para-testar-possivel-alucinacao-nas-redes-sociais-veja-riscos.ghtml#:~:text=Usu%C3%A1rios%20combinam%20de%20tomar%20zolpidem,%3B%20veja%20riscos%20%7C%20Fant%C3%A1stico%20%7C%20G1>
9. Daley C, McNiel DE, Binder RL. "I did what?" Zolpidem and the courts. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2011;39(4):535-42. PMID: 22159981

10. Huang MC, Lin HY, Chen CH. Dependence on zolpidem. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61(2):207-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01644.x>
11. National Health Service. Side effects of zolpidem. [cited on 2023 Jan 10]. Available from: <https://www.nhs.uk/medicines/zolpidem/side-effects-of-zolpidem/>
12. Brodeur MR, Stirling AL. Delirium associated with zolpidem. *Ann Pharmacother*. 2001;35(12):1562-4. <https://doi.org/10.1345/aph.10385>
13. Mariani JJ, Levin FR. Quetiapine treatment of zolpidem dependence. *Am J Addict*. 2007;16(5):426. <https://doi.org/10.1080/10550490701525467>
14. Oulis P, Nakkas G, Masdrakis VG. Pregabalin in zolpidem dependence and withdrawal. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(2):90-1. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31820a3b5a>
15. Jana AK, Arora M, Khess CRJ, Praharaj SK. A case of zolpidem dependence successfully detoxified with clonazepam. *Am J Addict*. 2008;17(4):343-4. <https://doi.org/10.1080/10550490802139168>
16. Chen SC, Chen HC, Liao SC, Tseng MCM, Lee MB. Detoxification of high-dose zolpidem using cross-titration with an adequate equivalent dose of diazepam. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012;34(2):210.e5-7. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2011.09.012>



# Implantação de guia de boas práticas na assistência ao parto em uma maternidade pública

## Implementation of a guide to good practices in birth assistance in a public maternity

-  Érico Lucas de Oliveira<sup>1</sup>
-  Bruna Kelly Paulino Souza de Freitas<sup>1</sup>
-  Michelly Nóbrega Monteiro<sup>1</sup>
-  Thaís Rosental Gabriel Lopes<sup>1</sup>
-  Jovanka Bittencourt Leite de Carvalho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Norte – Natal (RN), Brasil.

<https://doi.org/10.5327/2965-0682-20234207>

### RESUMO

**OBJETIVO:** Implantar o Guia de Boas Práticas de Atenção ao Parto e Nascimento nos setores da Maternidade Escola. **MÉTODOS:** Trata-se de um trabalho do tipo intervenção-ação, baseado em um estudo prévio de dissertação de mestrado profissional, realizada na Maternidade Escola Januário Cicco, que teve como produto um guia-prático. Como continuidade, foi realizado a implantação do guia, voltado à atualização e sensibilização de profissionais que atuam nesta assistência. O enfoque dessa intervenção foi apresentar aos profissionais de saúde, os cuidados intraparto indicados pelo guia a parturiente para que tenha uma experiência positiva. A intervenção aconteceu em dois encontros, onde foram aplicados: um pré-teste, seguido de uma aula expositiva dialogada, e, logo após, houve a aplicação de um pós-teste e questionário de satisfação. **RESULTADOS:** Participaram 18 profissionais de saúde, com predomínio de técnicos em enfermagem, com atuação média de 8 anos na maternidade e estado civil solteiros. O guia impactou positivamente na prática dos profissionais que participaram da coleta de dados, no entanto, não houve significância estatística no pré-teste e pós-teste. **CONCLUSÃO:** Através da implantação do guia, foi possível contribuir para a qualificação profissional dos envolvidos nesse processo e aprofundar a reflexão sobre as Boas Práticas de atenção ao parto e nascimento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Obstetrícia. Maternidades. Humanização da assistência.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to implement the guide of good practices of attention to childbirth and birth in the sectors of the maternity school. **METHODS:** This is an intervention-action study based on a previous study of a professional master's dissertation, carried out at the Januário Cicco Maternity School, which had a practical guide as a product. As a continuation, the implementation of the guide was carried out, aimed at updating and sensitizing professionals who work in the area of birth assistance. The focus of this intervention was to present the knowledge of intrapartum care to health professionals, as indicated by the guide to the parturient, so that she could have a positive experience. The intervention took place in two meetings, where they were applied: a pre-test, followed by a dialogic expository class, and, soon after, a post-test and satisfaction questionnaire. **RESULTS:** A total of 18 health professionals participated, with a predominance of nursing technicians with an average experience of 8 years in the maternity ward and single marital status. The guide positively impacted the practice of professionals who participated in data collection; however, there was no statistical significance in the pre-test and post-test. **CONCLUSION:** Through the implementation of the guide, it was possible to contribute to the professional qualification of those involved in this process.

**KEYWORDS:** Obstetrics. Hospitals, maternity. Humanization of assistance.

Data de submissão: 30/10/2022  
Decisão de aceite: 22/05/2023

**AUTOR CORRESPONDENTE**  
Érico Lucas de Oliveira  
E-mail: ericolucas@gmail.com



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos de licença Creative Commons Atribuição 4.0.

## INTRODUÇÃO

O período gestacional e o ato de parir passaram por modificações nos últimos séculos. O parto, até então, era considerado um evento doméstico e tinha a participação dos familiares, amigos e parteiras, sendo a parturiente a protagonista principal<sup>1</sup>.

Com o avanço do saber científico, a mulher passou a ser acompanhada por profissionais de saúde, sendo o parto assistido em locais específicos com intervenções obstétricas cirúrgicas, incluindo uso de instrumentais como fórceps e de anestésias, na tentativa de minimizar altos indicadores de morbidade e mortalidade materna e neonatal<sup>1</sup>.

O aprimoramento de novas técnicas, assim como o respeito à autonomia das mulheres e indicações clínicas corretas, implicou diretamente na escolha da via de nascimento, em que saberes da medicina sobrepujaram, em detrimento ao saber das mulheres que atuavam como parteiras, e destinavam suas atividades a ajudar as parturientes em trabalho de parto<sup>1,2</sup>.

Os primeiros centros destinados à prática médica e locais especializados foram criados ainda no final do século XIX, na Europa e nos EUA. Dentre os países europeus, destaca-se a Suécia como a pioneira na implantação de medidas de redução da mortalidade materna, por meio de políticas nacionais que estabeleceram a profissionalização e a prática de parteiras, além de investir em técnicas de antisepsia. Após estas mudanças, a Suécia passou a apresentar a menor razão de mortalidade materna da Europa<sup>2-4</sup>.

No contexto da saúde brasileira, as mudanças das medidas intervencionistas no parto ocorreram início do século XX, com as primeiras políticas públicas de saúde e o incentivo ao parto hospitalar, com vistas a minimizar os altos índices de mortalidade materno-infantil.

Dessa forma, surgem as primeiras maternidades após iniciativa de civilização da população, enquanto ocorriam as reformas sanitárias.

Esses novos ambientes destinados ao nascimento marcam a modificação de uma prática doméstica e composta por mulheres para uma prática tecnicista<sup>3</sup>.

A partir de então, o parto passa a ser “civilizado” e priorizado em locais adequados, de forma que acontecessem com medidas assépticas no intuito de diminuir riscos de infecções assistidas por médicos obstetras que utilizam práticas e rotinas próprias, e permitiam o ordenamento e padronização para medicina hospitalar<sup>2</sup>.

Ressalta-se que, com o aumento do número de faculdades de medicina, houve a busca por “medicalização” e higienização os hábitos de vida da população, nisso, incluindo a assistência ao nascimento e tornar as maternidades em espaços modernos e adequados ao nascimento<sup>3</sup>. Isso ocorreu em detrimento ao crescimento demográfico brasileiro, que ocorreu de 1940–1980, em que o número de habitantes passou de 41,2 para 119,1 milhões, sendo em sua maioria concentradas nas grandes cidades<sup>1,2</sup>.

Por outro lado, juntamente com o desenvolvimento tecnológico para o acompanhamento do parto, e implantação do Sistema Único de Saúde (SUS), identifica-se a melhoria da assistência à mulher no período gravídico-puerperal no pré-natal (PN). Entre os princípios do PN estão ações de promoção, recuperação e proteção à saúde desse público, a partir de medidas de suporte emocional para a gestante e familiares<sup>3</sup>.

Pesquisadores<sup>3</sup> observaram mulheres que recebiam orientações sobre gestação, parto e puerpério, associadas a técnicas de relaxamento e fisioterapia no pré-natal, apresentaram respostas positivas no processo parturitivo com menor ocorrência de cesarianas, assim como e seus recém-nascidos (RN) tiveram menor tempo de hospitalização<sup>3</sup>.

No entanto, apesar das tentativas de humanizar os cuidados obstétricos, os princípios iniciais de institucionalização do processo parturitivo

permaneceram de forma a observar e acompanhar a fisiologia normal do processo de parto, mas sem respeitar o protagonismo da parturiente, bem como sua autonomia: que ficaram em segundo plano ou foram excluídos do processo<sup>3,4</sup>.

Dessa forma, há mais de 40 anos (desde a década de 1980) iniciativas mundiais foram lançadas em busca da melhoria das práticas de cuidado materno e neonatal. A Organização Mundial da Saúde (OMS) em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e Escritório Regional da OMS das Américas, em 1985, lançou um documento chamado *Tecnologias Apropriadas para o Parto e Nascimento, implementando as Boas Práticas de atenção em obstetrícia*<sup>5</sup>.

Esse documento foi produzido após uma conferência realizada em Fortaleza, Ceará, Brasil, o qual constava a necessidade de melhoria da saúde pela redução da mortalidade materno-infantil<sup>5</sup>. O evento incluiu representantes das diversas áreas: obstetrícia, pediatria, epidemiologia, sociologia, psicologia, economia, além de mães, cuja discussão levou ao compromisso de adoção unânime das recomendações presentes no documento<sup>5</sup>.

Assim, tal comprometimento mundial envolvendo instituições de altíssima relevância é pertinente para dar embasamento teórico e científico em prol de se atentar com preocupação frente à morbidade materna e mortalidade que cresce com o aumento dos índices de cesárea.

Acerca desta problemática, estudo respalda, mais uma vez, sobre os achados dos riscos associados com cesarianas sucessivas. Os pesquisadores consideraram a cirurgia como sendo de grande valor, quando necessária, mas que seu uso excessivo é mais uma nuance atrelada à medicalização e patologização dos cuidados obstétricos e neonatais<sup>6</sup>.

Paralela a isso, a humanização no Brasil é designada, na década de 1990, como um novo modelo de

atenção ao parto e nascimento, baseado nas evidências científicas e direitos humanos das mulheres nos serviços de saúde<sup>5</sup>.

No entanto, somente a partir de 2000, a humanização passa a designar os programas na área de saúde materna do governo federal brasileiro, como um conjunto de práticas e concepções em torno de cuidados obstétricos que devem orientar novas práticas e rotinas dos serviços de saúde<sup>6</sup>.

No Brasil, diversas iniciativas foram lançadas, a exemplo da Portaria nº 569, de 1º de junho de 2000 que trouxe o Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento (PHPN)<sup>7</sup>. Para além do PHPN, outros documentos foram instituídos, como: o manual “Parto Aborto e Puerpério, assistência humanizada à mulher” em 2001; o Pacto Nacional pela Redução da Mortalidade Materna e Neonatal em 2004; a Rede Cegonha em 2011. Salienta-se que existem semelhanças entre todas as iniciativas citadas, as quais são voltadas aos princípios centrados na autonomia da mulher e seu protagonismo no processo de parto e nascimento<sup>7-9</sup>.

Em 2018, a OMS lançou um novo documento “*Intrapartum care for a positive childbirth experience*”, atualizando cuidados técnicos baseados nas mais recentes evidências científicas e focando ainda mais num cuidado individualizado, promovendo o respeito à fisiologia, à espontaneidade do processo de parto e nascimento e focando principalmente na autonomia e protagonismo das parturientes, para que os prestadores de cuidados atuem ajudando a proporcionar boas experiências à essas pessoas<sup>5</sup>.

No contexto dos argumentos, o presente trabalho vem ao encontro da problematização apresentada, na perspectiva da implantação do Guia de Boas Práticas Atenção ao Parto e Nascimento<sup>10</sup>, elaborado na maternidade onde o esse mesmo estudo de ser premente a atualização profissional e educação continuada.

Desta forma, tem-se o intuito de proporcionar e viabilizar a institucionalização do cuidado sensível à autonomia, protagonismo e prioridades das parturientes, em um serviço de formação profissional e de referência estadual para a atenção obstétrica. É nesse contexto que se insere o presente estudo, que objetiva implantar o Guia de Boas Práticas de Atenção ao Parto e Nascimento no Centro Obstétrico da Maternidade Escola.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo intervenção-ação, no qual, a partir dos pressupostos anteriormente discutidos, foi trabalhado com profissionais de diversas categorias, atuantes numa maternidade referência para o alto risco com vistas a implantação do Guia Prático Boas Práticas no Parto e Nascimento.

O estudo intervenção-ação é definido como sendo uma estratégia necessária com a finalidade de percorrer três objetos/focos para que a intervenção planejada seja potencializada e possa ser monitorada continuamente<sup>11</sup>.

No percurso do método, os modelos recomendados pelos autores consideram a necessidade de articular o processo de formação-intervenção-avaliação como bases estruturantes as quais contribuem em prol de compreender e direcionar o processo de formação-intervenção.

Para tanto, no presente estudo foi considerado como o objeto/foco:

1. O uso de conteúdos e estratégias pedagógico-metodológicas do tipo oficinas *on-line* junto aos participantes; no tocante ao objeto/foco;
2. Serão considerados os sujeitos/equipes (participantes) no contexto da formação e do processo de trabalho;
3. O objeto/foco envolverá as repercussões da formação para a dinâmica dos serviços e as práticas de atenção e gestão, levando em consideração as mudanças geradas para os usuários.

Considera-se a Intervenção para o presente estudo a aplicação de pré-teste sobre Boas Práticas no Parto e Nascimento, capacitação dos participantes sobre Boas Práticas no Parto e Nascimento, aplicação de pós-teste sobre Boas Práticas no Parto e Nascimento e aplicação de questionário de satisfação.

A intervenção foi realizada na Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC), Instituição Hospitalar Universitária de referência em alto risco gestacional, no estado do Rio Grande do Norte. A MEJC pertence à Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), atualmente gerida pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).

Os atendimentos realizados pelos profissionais lotados na MEJC, em sua maioria diz respeito à atenção terciária do SUS e disponibiliza os serviços ambulatoriais especializados em gestação de alto risco, neonatologia e ginecologia.

Além de ofertar serviços de alta complexidade, a MEJC oferece ainda serviços como urgência e emergência, procedimentos especializados, cirurgias ambulatoriais especializadas, radiodiagnóstico e exames ultrassonográficos. No que se refere ao Centro Obstétrico (CO), local onde ocorrem os partos normais, é composto por duas salas de parto, uma enfermaria de pré-parto com cinco leitos e uma sala de espera com três poltronas-leitos para parturientes que se encontram aguardando cesárea.

Para a Implantação do Guia prático de Boas Práticas no parto e nascimento os participantes capacitados foram profissionais médicos preceptores e residentes, enfermeiros, técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, que atuam no setor Centro Obstétrico da Maternidade Escola Januário Cicco, totalizando 18 profissionais.

A intervenção se deu após a aprovação da equipe gestora da instituição. No primeiro momento foi apresentada a proposta de implantação do guia Prático de Boas Práticas ao Parto e Nascimento, construí-

do em uma pesquisa de mestrado profissional realizada anteriormente na MEJC, a qual já obteve Comitê de ética favorável sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) nº 26518119.7.0000.5537.

Na sequência, houve o convite para os participantes fazerem parte da pesquisa. Concernente a estratégia de convidar os profissionais a participar do estudo, estes receberam convite com data agendada para sensibilização enviado por e-mail durante o mês de agosto de 2022.

Em seguida, previamente à sensibilização, foi aplicado um questionário (pré-teste) contendo 10 itens sobre a assistência ao trabalho de parto e parto baseado nas recomendações da OMS e do Guia Prático a ser implantado. Essa abordagem teve o objetivo de despertar a atenção e interesse dos profissionais no processo, bem como avaliar o quanto a intervenção agregará novos conhecimentos.

Posteriormente, foi realizada a sensibilização junto aos profissionais dos setores da MEJC, onde esta fase irá acontecer no auditório do primeiro andar da Instituição. Neste momento foi acordado com os participantes a data e local para a capacitação em serviço sobre Boas Práticas de Parto e Nascimento. Aconteceram dois encontros presenciais para a capacitação, com o objetivo de contemplar a maior parte dos profissionais presentes na sensibilização.

No que diz respeito à capacitação propriamente dita, inicialmente o pesquisador ministrou uma aula expositiva dialogada sobre as Boas Práticas no Nascimento e, em seguida, foi apresentado o Guia Prático de Boas Práticas no Parto e Nascimento desenvolvido em 2021 na MEJC.

Após a apresentação do Guia, foi realizada uma roda de conversa com os participantes com a finalidade de tirar dúvidas dos conteúdos apresentados na capacitação bem como do guia prático que porventura os participantes ainda tinham.

Nesse sentido, avaliou-se, portanto, o conhecimento e a satisfa-

ção dos profissionais através de formulário respondido ao final da (s) capacitação (ões), baseado nas recomendações mais atuais da OMS. Dessa forma, foram identificadas as principais lacunas existentes no contexto do uso de boas práticas ofertadas às parturientes nos setores da Maternidade.

Na sequência, foi possível propor à gestão da maternidade futuras intervenções e atualizações para os profissionais. Salienta-se que foi utilizada uma escala do tipo Likert para avaliação da satisfação, elaborada exclusivamente para fins deste estudo.

O instrumento utilizado para a coleta de dados foi um pré-teste, caracterizado por perguntas a serem respondidas pelos participantes da capacitação sobre os temas que serão apresentados e discutidos durante a capacitação.

Para verificar os conteúdos apreendidos após a capacitação, foi realizado um pós-teste, e um questionário de satisfação da capacitação. Os dados relativos aos testes e a satisfação serão computados e apresentados em quadros e tabelas. Foi feito um comparativo do nível de acertos e erros mediante os questionários aplicados antes e depois da capacitação.

A avaliação de satisfação dos usuários foi apresentada conforme a Escala Likert. tabelas de frequências absolutas e relativas para caracterização dos profissionais que atuam no setor Centro Obstétrico da Maternidade Escola Januário Cicco foi analisada, quanto as variáveis de caracterização, assistência ao trabalho de parto, parto baseado nas recomendações da OMS e variáveis do Guia Prático.

Para análise dos dados coletados, utilizou-se o teste de McNemar para análise qualitativa das variáveis com intuito de verificar a associação entre duas variáveis categóricas (variável de caracterização x assistência ao trabalho de parto e parto baseado nas recomendações da OMS, e variáveis do Guia Prático.

## RESULTADOS

O estudo contou com 18 profissionais de saúde da maternidade escola. No que se refere à caracterização dos profissionais, a média de idade foi de 39 anos (com desvio padrão de 13, mínimo 25 e máximo de 65 anos). A caracterização sociodemográfica está presente na Tabela 1.

No que se refere a escala de avaliações, a maioria dos participantes consideraram que o evento teve uma avaliação positiva, conforme pode ser visualizado na Tabela 2.

Nesse contexto, a Tabela 3 apresenta a verificação das variáveis relativas ao comportamento dos profissionais da maternidade, através da utilização do teste de McNemar.

A Tabela 4 apresenta os resultados do teste de McNemar realizado para verificar se houve ou não mudança na percepção dos profissionais na aplicação do teste pré e pós entre as variáveis que medem as condições das mulheres grávidas. Ao nível de significância de  $\alpha=5\%$ , não se rejeita a hipótese de diferença, ou seja, não há evidências de que exista diferença entre a percepção dos profissionais da maternidade com as variáveis que medem as condições das mulheres grávidas.

## DISCUSSÃO

De acordo com a análise da Tabela 1, no que se refere à caracterização dos profissionais que compuseram a amostra do estudo, observou-se que a idade média dos indivíduos foi de 39 anos, o que evidencia público jovem. No que se refere a experiência profissional e de serviço desses profissionais, mais de 40% dos entrevistados tinham cinco ou mais anos de trabalho no serviço.

Considerando também que mais da metade dos indivíduos que participaram da intervenção foi da categoria profissional da enfermagem sendo sua maioria de técnicos (38,89%), pode-se inferir que essa subpopulação do estudo tenha por volta de 15 anos de formação. Dado este que deve ser considerado

**Tabela 1.** Número de indivíduos de acordo com as condições sociodemográficas (n=18). Natal (RN), Brasil. 2022.

Variável	n	%
Estado civil		
Casado (a)	07	38,89
Divorciado (a)	01	5,56
Solteiro (a)	09	50,00
União estável	01	5,56
Profissão		
Técnico de Enfermagem	07	38,89
Enfermeira	03	16,67
Estudante	02	11,11
Fisioterapia	02	11,11
Médico	02	11,11
Profissional liberal	01	5,56
Profissional de educação física	01	5,56
Escolaridade		
Ensino médio completo	09	50,00
Especialização (residente)	02	11,11
Especialização e/ou mestre	06	33,33
Doutorado	01	5,56
Tempo na instituição (anos)		
Menos de 1	02	11,11
2	02	11,11
5	01	5,56
7	03	16,67
8	05	27,78
9	01	5,56
45	01	5,56
Renda familiar mensal (salários-mínimos)		
Entre 1 e 2	03	16,67
Entre 2 e 3	02	11,11
Acima de 3	13	72,22

pois, a aplicabilidade diária na assistência das boas práticas de assistência ao parto, necessita do envolvimento dos profissionais, bem como atualização e aprimoramento mesmo com muitos anos de experiência prática.

Estudos corroboram com o achado, evidenciando que os profissionais de enfermagem, quando estão sob a oferta de cursos de atualização e capacitação profissional, demonstram interesse no aprendizado, principalmente, por considerarem as mudanças nas práticas assistenciais<sup>12-14</sup>.

Salienta-se que na organização do serviço, a categoria dos técnicos de enfermagem responde pela maioria dos profissionais. Segundo a pesquisa sobre o perfil da Enfermagem no Brasil, realizada pelo Conselho Federal de Enfermagem, o profissional técnico de enfermagem, classe de maior quantidade no âmbito da saúde, correspondendo a 80% da enfermagem<sup>15</sup>. Assim, a utilização do guia implantado na maternidade escola depende diretamente do aprimoramento da maioria dos profissionais envolvi-

dos, com vistas a melhora da assistência à saúde oferecida.

No que se refere ao uso da ocitocina, sabe-se que ela é, naturalmente, produzida pela mulher em trabalho de parto, no entanto, também é sintetizada em laboratório para uso na obstetria<sup>16</sup>. Sabe-se, ainda, que a contração uterina promovida pela ocitocina sintética é mais intensa que a contração natural; a ocitocina é considerada um medicamento de alta vigilância<sup>17,18</sup>.

Nesta intervenção, observou-se que, no pré-teste, 23,53% dos profissionais afirmaram que era 'falso' que a ocitocina era um medicamento de alta vigilância e que precisa ser usado em bomba de infusão contínua; no pós-teste, todos informaram que isso era verdadeiro.

A ocitocina é um medicamento de uso muito comum na obstetria, sobretudo nas condições de alto risco, quando se faz necessário o estímulo artificial ao trabalho de parto, através da indução<sup>17</sup>. Dessa forma, é oportuno destacar que a intervenção deste trabalho se mostrou útil em revisar e atualizar os profissionais no que concerne a essa questão.

No esteio da discussão sobre medicações, o instrumento trouxe a questão sobre o uso do acesso venoso periférico; a afirmativa trazia que era necessário que *sempre* houvesse acesso venoso periférico para mulheres em indução do parto. Muitas gestantes são submetidas ao uso do acesso endovenoso, no entanto, essa intervenção é justificada pela necessidade do uso de algumas medicações para condições de alto risco como: antibioticoprofilaxia no trabalho de parto prematuro, medicações de prevenção da eclâmpsia, entre outros<sup>19</sup>.

O acesso endovenoso não é necessário para todas as mulheres, e tal informação é de conhecimento dos participantes do estudo (76,47%). Infere-se que os profissionais já entendem como necessário o uso do acesso venoso apenas em casos selecionados, mas na prática, por muitas vezes, essas gestantes já



**Tabela 2.** Número de indivíduos de acordo com as escalas de avaliações (n=18). Natal (RN), Brasil, 2022.

Variável	n	%
Quanto ao conteúdo da apresentação, ele atendeu suas expectativas?		
Discorda totalmente	00	0,00
Discorda	00	0,00
Nem discorda e nem concorda	00	0,00
Concorda	00	0,00
Concorda totalmente	18	100,0
Na sua visão, o tempo destinado ao evento foi adequado?		
Discorda totalmente	00	0,00
Discorda	00	0,00
Nem discorda e nem concorda	00	0,00
Concorda	04	22,22
Concorda totalmente	14	77,78
Os temas apresentados estão relacionados com a sua vivência no trabalho?		
Discorda totalmente	01	5,56
Discorda	00	0,00
Nem discorda e nem concorda	00	0,00
Concorda	00	0,00
Concorda totalmente	17	94,44
Você reconhece como importante e útil a temática apresentada?		
Discorda totalmente	00	0,00
Discorda	00	0,00
Nem discorda e nem concorda	00	0,00
Concorda	00	0,00
Concorda totalmente	18	100,0
Acredita que conseguirá aplicar no dia a dia algum (uns) dos conceitos apresentados?		
Discorda totalmente	00	0,00
Discorda	01	5,56
Nem discorda e nem concorda	00	0,00
Concorda	03	16,67
Concorda totalmente	14	77,78
De 1 a 5, recomendaria essa apresentação a outros profissionais?		
Discorda totalmente	00	0,00
Discorda	00	0,00
Nem discorda e nem concorda	00	0,00
Concorda	00	0,00
Concorda totalmente	18	100,0

são acolhidas no setor Centro Obstétrico com acesso pérvio, advindas de outros serviços ou espaços da maternidade, considerando que o uso indiscriminado é comum<sup>20</sup>.

A questão que teve a maior variação nas respostas foi sobre o uso do Misoprostol nas mulheres com

histórico de cesariana anterior. Estudos relevantes demonstraram que o tal medicamento pode promover o amadurecimento cervical em pacientes no terceiro trimestre de gravidez<sup>21,22</sup>. O mecanismo de ação orgânica dessa droga, de uma forma geral, inicia-se com a decom-

posição do misoprostol no colágeno extracelular, alterando posteriormente a composição do colágeno e, conseqüentemente, amolecendo o colo do útero.

Posteriormente, o misoprostol atua sobre os músculos lisos do colo do útero e do útero para dilatar o colo do útero, contrair os músculos lisos do corpo uterino e puxar o colo do útero; terceiro, o misoprostol promove a formação de junções comunicantes entre as células musculares lisas uterinas, promovendo assim o amadurecimento cervical para obter uma indução bem-sucedida do trabalho de parto<sup>21,22</sup>.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, na sua diretriz de parto normal, traz que o misoprostol não teve ser utilizado em gestantes com feto vivo a termo e em mulheres com cesárea anterior<sup>23</sup>. O que pode ter confundido os sujeitos para responder essa questão, tanto no pré-teste quanto no pós-teste (variação de 9% apenas), foi o fato de que, em certas circunstâncias, ser sim possível, o uso do misoprostol em certa população de gestantes.

Ressalta-se que o misoprostol também pode ser utilizado na utilização para abortamento e abortamento tardio mesmo em mulheres com cesárea anterior e essa população por muitas vezes é atendida no setor Centro Obstétrico<sup>24</sup>.

Outra questão do instrumento foi sobre o uso de métodos não farmacológicos de alívio à dor. A totalidade dos sujeitos da pesquisa respondeu que era verdadeiro que esses métodos deveriam ser utilizados.

A Organização Mundial da Saúde<sup>25</sup> recomenda, entre outras fontes para alívio da dor e melhoria do bem-estar da parturiente, o uso de técnicas não farmacológicas. Algumas dessas técnicas são não invasivas, auxiliam a mulher a desenvolver estratégias de controle da dor durante o trabalho de parto e parto, são seguras para a mulher e o recém-nascido, não apresentam efeitos colaterais, apresentam benefícios e não têm custo<sup>26</sup>.

**Tabela 3.** Comportamento dos profissionais da maternidade escola quanto as variáveis do instrumento pré e pós-teste, utilizando o teste de McNemar, ao nível de significância de 5%. Natal (RN), Brasil. 2022.

Variável	Teste	
	Pré	Pós
	n (%)	n (%)
A mulher pode se recusar a receber determinada medicação		
Falso	01 (5,88)	01 (5,88)
Verdadeiro	16 (94,12)	16 (94,12)
Toda gestação de alto risco vai ter um parto de alto risco		
Falso	16 (94,44)	16 (94,44)
Verdadeiro	01 (5,56)	01 (5,56)
O toque vaginal deve ser realizado a cada 2 horas		
Falso	16 (94,44)	17 (100,0)
Verdadeiro	01 (5,56)	00 (0,00)
Mulheres em indução devem ficar com acesso venoso sempre		
Falso	13 (76,47)	16 (94,12)
Verdadeiro	04 (23,53)	01 (5,88)
Misoprostol não deve ser usado em mulheres com cesárea anterior		
Falso	09 (52,94)	07 (41,18)
Verdadeiro	08 (47,06)	10 (58,82)
A ocitocina é um medicamento de Alta Vigilância que deve ser administrado com uso de bomba de infusão contínua (BIC)		
Falso	04 (23,53)	00 (0,00)
Verdadeiro	13 (76,47)	17 (100,0)
Alguns métodos de alívio da dor devem ser ofertados às mulheres em trabalho de parto		
Falso	00 (0,00)	00 (0,00)
Verdadeiro	17 (100,0)	17 (100,0)
A episiotomia pode ser necessária nos casos de sofrimento fetal		
Falso	07 (41,18)	09 (52,94)
Verdadeiro	10 (58,82)	08 (47,06)
Toda laceração precisa ser suturada		
Falso	17 (100,0)	17 (100,0)
Verdadeiro	00 (0,00)	00 (0,00)
O parto fórceps é uma alternativa às vezes mais segura que a cesárea		
Falso	01 (5,88)	02 (11,76)
Verdadeiro	16 (94,12)	15 (88,24)
Sempre deve ser dito para a mulher fazer 'força de cocô'		
Falso	15 (88,24)	17 (100,0)
Verdadeiro	02 (11,76)	00 (0,00)
É importante fazer as medidas antropométricas do bebê e a vitamina K antes de ir para o leito		
Falso	12 (70,59)	13 (76,47)
Verdadeiro	05 (29,41)	04 (23,53)

Relatos de mulheres em trabalho de parto e durante o parto, confirmam o desejo da utilização utilizar técnicas não farmacológicas de

alívio da dor, incluindo massagem e aplicação de calor, mudanças de posição, exercícios respiratórios, banho no trabalho de parto, aroma-

terapia, acupressão e acupuntura, estimulação elétrica transcutânea (TENS), entre outros<sup>26</sup>.

No local de implantação do guia em apreço, há uma equipe multiprofissional que também contribui no manejo com esses métodos não farmacológicos, então os dados apresentaram que essa integração vem ocorrendo e todos estão alinhados e observando a importância dessas estratégias para o suporte no trabalho de parto, visando a melhor experiência da mulher.

Por fim, entre alguns cuidados pós-parto avaliados no instrumento foi no que concerne aos cuidados ao recém-nascido. A questão trazia sobre a aplicação da vitamina K e da antropometria. Na comparação pré e pós-teste, observa-se que ainda persistiram dúvidas quanto a pertinência desse cuidado ser realizado de maneira imediata (29,41 no pré-teste x 23,53% no pós-teste responderam que isso era verdadeiro).

Ressalta-se que a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda, prioritariamente, o contato pele a pele entre mãe e recém-nascido na primeira hora de vida quando os dois estão bem após o parto, devendo tais cuidados citados na questão serem postergados<sup>25</sup>.

No que se refere a escala de satisfação, na questão sobre a aplicação no dia a dia dos conceitos apresentados, cita-se um sujeito de pesquisa que referiu discordar da aplicação prática. Nessa questão, outros sujeitos também apenas 'concordaram' e não 'concordaram totalmente'. Isso levanta a hipótese, observando a nossa maior população de indivíduos, que haja limitação da aplicação na assistência prática talvez pela categoria profissional — profissão da maioria dos que responderam a pesquisa.

Três itens da pesquisa obteve uma concordância total; tais itens tratam da utilidade e importância da temática, quanto ao conteúdo do evento e se eles recomendariam essa apresentação a outros profissionais. A avaliação estatística dessas questões foi interessante

**Tabela 4.** Número de profissionais da maternidade escola quanto as variáveis do instrumento pré e pós-teste, utilizando o teste de McNemar, ao nível de significância de 5%. Natal (RN), Brasil. 2022.

Antes	Depois		Valor-p
	Falso	Verdadeiro	
	n (%)	n (%)	
A mulher pode se recusar a receber determinada medicação			
Falso	01 (100,0)	00 (0,00)	-
Verdadeiro	00 (0,00)	16 (100,00)	
Toda gestação de alto risco vai ter um parto de alto risco			
Falso	16 (100,00)	00 (0,00)	-
Verdadeiro	00 (0,00)	01 (100,0)	
O toque vaginal deve ser realizado a cada 2 horas			
Falso	00 (0,00)	16 (100,0)	-
Verdadeiro	00 (0,00)	01 (100,0)	
Mulheres em indução devem ficar com acesso venoso sempre			
Falso	13 (100,0)	00 (0,00)	-
Verdadeiro	03 (75,0)	01 (25,0)	
Misoprostol não deve ser usado em mulheres com cesárea anterior			
Falso	02 (22,2)	07 (77,8)	
Verdadeiro	05 (62,5)	03 (37,5)	0,564
A ocitocina é um medicamento de alta vigilância que deve ser administrado com uso de bomba de infusão contínua (BIC)			
Falso	00 (0,00)	04 (100,0)	-
Verdadeiro	00 (0,00)	13 (100,0)	
Alguns métodos de alívio da dor devem ser ofertados às mulheres em trabalho de parto			
Falso	00 (0,00)	00 (0,00)	-
Verdadeiro	00 (0,00)	17 (100,0)	
A episiotomia pode ser necessária nos casos de sofrimento fetal			
Falso	02 (28,6)	05 (71,4)	
Verdadeiro	07 (70,0)	03 (30,0)	0,564
Toda laceração precisa ser suturada			
Falso	17 (100,0)	00 (0,00)	-
Verdadeiro	00 (0,00)	00 (0,00)	
O parto fórceps é uma alternativa às vezes mais segura que a cesárea			
Falso	00 (0,00)	01 (100,0)	-
Verdadeiro	02 (12,5)	14 (87,5)	
Sempre deve ser dito para a mulher fazer 'força de cocô'			
Falso	15 (100,0)	00 (0,00)	-
Verdadeiro	02 (100,0)	00 (0,00)	
É importante fazer as medidas antropométricas do bebê e a vitamina K antes de ir para o leito			
Falso	11 (91,7)	01 (8,3)	0,317
Verdadeiro	02 (40,0)	03 (60,0)	

ao perceber que um dos objetivos do projeto desse trabalho foi alcançado e houve o reconhecimento da relevância da atividade para os indiví-

duos e além, a recomendação deles para que iniciativas similares sejam multiplicadas para promover a atualização profissional contínua.

## CONCLUSÕES

A realização do presente estudo a partir dos objetivos propostos, foi possível, contribuir para a reflexão e qualificação profissional dos envolvidos nesse processo e aprofundar a reflexão sobre as Boas Práticas de Atenção ao Parto e Nascimento.

O estudo possibilitou aos profissionais participantes uma reflexão sobre a prática e um momento de atualização acerca dos conteúdos da prática profissional cotidiana deles. Apesar das diferenças observadas no pré-teste e no pós-teste, a temática dos métodos não farmacológicos para alívio da dor no parto já era de conhecimento dos profissionais participantes.

No que se refere as limitações do estudo, tem-se uma amostra pequena, com 18 profissionais. As dificuldades na captação de profissionais se deram principalmente, em relação ao fato de os profissionais trabalharem por escalas, em regime de plantão. Além disso, estatisticamente, em uma avaliação global, não houve significância estatística no pré-teste e no pós-teste. Ressalta-se que tal resultado pode ter se dado em consequência do pequeno tamanho amostral.

Em relação ao impacto técnico-científico, além de alcançar o objetivo inicial, ou seja, uma necessidade específica do serviço, este estudo contribui como referencial teórico para futuras intervenções, auxiliando na formação continuada e proporcionando a possibilidade de momentos de aprofundamento e debates sobre a temática em questão.

Do ponto de vista de gestacional, os resultados abrem espaço para discussão acerca da necessidade de construção de políticas internas focadas na atualização profissional, em caráter longitudinal, qualificando os profissionais, melhorando continuamente a assistência.

### Conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse relacionados a publicação deste artigo.

### Financiamento

Nenhum.

### Contribuições dos autores

**ELO:** Análise formal, Curadoria de dados, Conceituação, Investigação, Metodologia. **BKPSF:** Análise formal,

Curadoria de dados, Conceituação, Metodologia. **MNM:** Conceituação, Escrita – revisão e edição, Metodologia. **TRGL:** Escrita – revisão e edi-


ção, Metodologia, Supervisão. **JBLC:** Curadoria de dados, Escrita – revisão e edição, Metodologia, Supervisão, Visualização.


### REFERÊNCIAS

- Palharini LA, Figueirôa SFM. Gênero, história e medicalização do parto: a exposição "Mulheres e práticas de saúde". *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2018;25(4):1039-61. <https://doi.org/10.1590/S0104-59702018000500008>
- Silva F, Nucci M, Nakano AR, Teixeira B. "Parto ideal": medicalização e construção de uma roteirização da assistência ao parto hospitalar no Brasil em meados do século XX. *Saude Soc*. 2019;28(3):171-84. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902019180819>
- Consonni EB. Repercussões de um programa multidisciplinar de preparo para o parto e maternidade: ansiedade materna e resultados perinatais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2002;24(3):205-9. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032002000300010>
- Pereira SB, Diaz CMG, Backes MTS, Ferreira CLL, Backes DS. Good practices of labor and birth care from the perspective of health professionals. *Rev Bras Enferm*. 2018;71(suppl 3):1313-9. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0661>
- Appropriate technology for birth. *Lancet*. 1985;2(8452):436-7. PMID: 2863457
- Sondgeroth KE, Wan L, Rampersad RM, Stout MJ, Macones GA, Cahill AG, et al. Risk of maternal morbidity with increasing number of cesareans. *Am J Perinatol*. 2019;36(4):346-51. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673653>
- Brasil. Ministério da Saúde. Programa de humanização no pré-natal e nascimento. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
- Brasil. Ministério da Saúde. Pacto pela redução da mortalidade materna e neonatal. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
- Brasil. Ministério da Saúde. Nota técnica: rede cegonha. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- Freitas BKPS. Humanização da assistência no processo parturitivo: instruindo mulheres em uma maternidade escola do Rio Grande do Norte [dissertação]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2021.
- Santos Filho SB. O curso de especialização em enfermagem obstétrica como formação-intervenção e a dimensão transversal do planejamento, monitoramento e avaliação (PM&A). *Anais do Seminário Matricial do CEEQ*. Belo Horizonte; 2010.
- Montaño M, Macías V, Molina RL, Aristizabal P, Nigenda G. The experience of obstetric nursing students in an innovative maternal care programme in Chiapas, Mexico: a qualitative study. *Sex Reprod Health Matters*. 2022;30(1):2095708. <https://doi.org/10.1080/26410397.2022.2095708>
- Bradfield Z, Hauck Y, Homer CSE, Sweet L, Wilson AN, Szabo RA, et al. Midwives' experiences of providing maternity care during the COVID-19 pandemic in Australia. *Women Birth*. 2022;35(3):262-71. <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2021.02.007>
- Mekhoa TM, Mooi NM, Baloyi OB. Knowledge, attitudes and practices of nurses regarding maternal nutrition in pregnant women at a large hospital and filter clinics, Lesotho. *Health SA*. 2022;27:1768. <https://doi.org/10.4102/hsag.v27i0.1768>
- Conselho Federal de Enfermagem. Perfil da enfermagem no Brasil. Brasília: COFEN; 2016.
- Bączek G, Rychlewicz S, Budner M, Kowalska I, Gałzowski R, Teliga-Czajkowska J. Use and effects of augmentation of labor with oxytocin: a single-center, retrospective, case-control study of 4350 women in Warsaw, Poland, 2015-2020. *Med Sci Monit*. 2022;28:e937557. <https://doi.org/10.12659/MSM.937557>
- Uvnäs-Moberg K, Ekström-Bergström A, Berg M, Buckley S, Pajalic Z, Hadjigeorgiou E, et al. Maternal plasma levels of oxytocin during physiological childbirth – a systematic review with implications for uterine contractions and central actions of oxytocin. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):285. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2365-9>
- Araújo DS, Garcia AS, Silva CRL. Intervenções para reduzir erros com medicamentos potencialmente perigosos em crianças hospitalizadas: uma revisão integrativa. *Res Soc Dev*. 2022;11(8):e13011830456. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i8.30456>
- Hutchison J, Mahdy H, Hutchison J. Stages of labor. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
- Kearney L, Craswell A, Massey D, Marsh N, Nugent R, Alexander C, et al. Peripheral intravenous catheter management in childbirth (PICMIC): a multi-centre, prospective cohort study. *J Adv Nurs*. 2021;77(11):4451-8. <https://doi.org/10.1111/jan.14933>
- Liu YJ. Effect of COOK balloon catheter on cervical maturation and induction of labour in full-term pregnant women. *Chinese Journal of Medical Device*. 2021;34(2):69-70.
- Wang L, Liu S, Song G, Gao M, Liu T. Effects of misoprostol on induction of labour in patients with hypertensive disorders of pregnancy: a meta-analysis. *J Healthc Eng*. 2022;2022:8448690. <https://doi.org/10.1155/2022/8448690>
- Garcia MT. Misoprostol como indutor do trabalho de parto em gestantes com feto vivo a termo. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2000;22(7):460-5. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032000000700012>
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Misoprostol. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
- World Health Organization. WHO recommendations: intrapartum care for a positive childbirth experience. Geneva: World Health Organization; 2018.
- Heim MA, Makuch MY. Pregnant women's knowledge of non-pharmacological techniques for pain relief during childbirth. *Eur J Midwifery*. 2022;6:5. <https://doi.org/10.18332/ejm/145235>

# Imunopatogênese da síndrome da resposta inflamatória multissistêmica pós COVID-19: revisão integrativa

## *Immunopathogenesis of multisystem inflammatory syndrome in children: an integrative review*

 Matheus Henrique de Freitas Moreira<sup>1</sup>

 Fabricio Silva Pessoa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Maranhão, Hospital Universitário – São Luís (MA), Brasil.

<https://doi.org/10.5327/2965-0682-20234208>

### RESUMO

**OBJETIVOS:** O presente artigo teve por objetivo realizar uma revisão integrativa sobre os aspectos imunológicos da SIMP. **MÉTODOS:** Foram pesquisados na base de dados National Library of Medicine, os descritores "MIS-C", "COVID-19" e "immunopathogenesis". Adotaram-se como critérios de inclusão: artigos disponíveis integralmente, publicados em inglês em periódicos internacionais e indexação na base de dados referida, no período entre 2019 e 2023, sendo identificados 59 artigos, dos quais 10 foram selecionados. **RESULTADOS:** A SIMP é temporalmente relacionada ao COVID, com perfil imunológico sugerindo infecção aguda pelo COVID-19 ocorrendo há mais de duas semanas da apresentação clínica. A ativação do sistema imune inato e das células T foi dominante na fase aguda, mas nas fases subsequentes ocorreu predomínio das células T reguladoras, o que pode representar resposta ao tratamento com imunomoduladores ou efeito do tratamento. **CONCLUSÃO:** A SIMP é caracterizada por aumento na produção de citocinas, diminuição na contagem de monócitos, células dendríticas e células T, e aumento na ativação de células T e plasmablastos.

**PALAVRAS-CHAVE:** COVID-19. Imunidade. Pediatria.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** In this sense, this study aimed to carry out an integrative review on the immunological aspects of MIS-C. **METHODS:** The descriptors such as "MIS-C", "COVID-19", and "immunopathogenesis" were searched in the National Library of Medicine database. The following inclusion criteria were adopted: articles available in full, published in English in international journals, and indexed in the aforementioned database. In the period between 2019 and 2023, 59 articles were identified, of which 10 were selected. **RESULTS:** SIMP is temporally related to COVID-19, with an immunological profile suggesting acute COVID-19 infection occurring more than 2 weeks before clinical presentation. The activation of the innate immune system and T cells was dominant in the acute phase, but in subsequent phases there was a predominance of regulatory T cells, which may represent a response to treatment with immunomodulators or an effect of the treatment. **CONCLUSION:** It is characterized by increased cytokine production, decreased counts of monocytes, dendritic cells, and T cells, and increased activation of T cells and plasmablasts. SIMP appears immunologically distinct from Kawasaki disease.

**KEYWORDS:** COVID-19. Immunity. Pediatrics.

Data de submissão: 08/02/2023

Data de aceite: 04/04/2023

#### AUTOR CORRESPONDENTE

Matheus Henrique de Freitas Moreira

E-mail: matheus.moreira.09@hotmail.com



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos de licença Creative Commons Atribuição 4.0.



## INTRODUÇÃO

Um novo coronavírus foi identificado no final de 2019 responsável por um surto de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei da China. Foi chamado *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* e rapidamente atingiu proporções pandêmicas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) designou a doença como COVID-19 sigla para *coronavirus disease 2019*<sup>1</sup>.

Quanto a sua epidemiologia global, estima-se sua incidência em 500 milhões de casos. Um estudo, no entanto, sugere que este dado seja uma subestimativa e que cerca de 3 bilhões de indivíduos, 44% da população global, tiveram pelo menos uma infecção pelo SARS-CoV-2 até novembro de 2021<sup>2</sup>. Segundo a OMS em janeiro de 2023 haviam 752.517.552 casos confirmados e 6.804.491 mortes pela COVID-19<sup>3</sup>.

Nas crianças a COVID-19 geralmente é leve. Em casos raros podem apresentar-se gravemente enfermas, e suas manifestações clínicas podem diferir dos adultos. Em abril de 2020, relatos do Reino Unido documentaram uma apresentação similar à Doença de Kawasaki (DK) ou síndrome do choque tóxico. Desde então, casos semelhantes estão sendo relatados globalmente e a condição foi denominada Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIMP) ou ainda *Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C)*<sup>4</sup>.

A SIMP constitui-se de uma síndrome heterogênea, com grande variação de fenótipo e níveis de gravidade<sup>5</sup>. Possui por característica um quadro de febre alta e persistente, com sinais e sintomas acometendo diversos sistemas (respiratório, cutâneo, circulatório, entre outras). O quadro respiratório nem sempre está presente, ademais há importante elevação de marcadores inflamatórios e o quadro clínico pode evoluir para choque e coagulopatia<sup>6</sup>. Uma característica marcante da SIMP é o acometimento cardíaco, afetando principalmente miocárdio

e coronárias, podendo desenvolver aneurisma coronariano<sup>7</sup>. O tratamento da SIMP evoluiu ao longo do curso da pandemia, a maioria dos casos moderados ou severos são manejados inicialmente com imunoglobulina intravenosa (IVIG) e glicocorticoides<sup>1</sup>.

Tem-se sugerido que resulta de uma resposta imune anormal ao vírus. Baseado no fato de que o pico de incidência de SIMP ocorre com atraso de semanas após o pico de incidência de COVID-19 na comunidade, e de que os pacientes com esta síndrome habitualmente possuem *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) para SARS-CoV-2 negativo e teste de identificação de anticorpos positivo, há a hipótese de se tratar de um processo de desregulação imune pós- infecciosa<sup>1</sup>. Sua imunopatogênese ainda é pouco compreendida, e, portanto, são necessários estudos para, dentre outros, melhor abordagem diagnóstica e terapêutica destes enfermos.

## MÉTODOS

A revisão integrativa é um instrumento de obtenção, identificação, análise e síntese da literatura direcionada a um tema específico, que compreende cinco etapas:

1. Estabelecimento do tema, questão ou hipótese;
2. Seleção da amostra após definição dos critérios de inclusão;
3. Caracterização do estudo;
4. Análise dos resultados; e
5. Apresentação e discussão dos achados.

O objeto deste estudo foi a produção científica sobre a imunopatogênese da Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica. Foram pesquisados na base de dados *National Library of Medicine*, os descritores "MIS-C", "COVID-19" e "immunopathogenesis".

Adotaram-se como critérios de inclusão: artigos disponíveis integralmente, publicados em inglês em periódicos internacionais e indexação na base de dados referida,

no período entre 2019 e 2023, sendo identificados 59 artigos, dos quais 10 foram selecionados para composição desta revisão por descreverem o conhecimento atual sobre a imunopatogênese da SIMP. Considerando tratar-se de revisão de artigos já publicados, este estudo não necessitou de aprovação em comitê de ética em pesquisa conforme resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

## RESULTADOS

Uma vez reconhecida esta síndrome, esforços globais para amostragem e análise do sangue de paciente com SIMP foram realizados para avaliação das citocinas plasmáticas, mudanças no sistema imune inato e adaptativo e perfil dos anticorpos contra o SARS-CoV-2 e contra autoantígenos<sup>8,9</sup>.

Observou-se que, à admissão, os pacientes possuíam maiores títulos de imunoglobulina G (IgG) ao nucleocapsídeo do SARS-CoV-2, ao domínio de ligação do receptor da proteína Spike e à própria proteína Spike, do que imunoglobulina M (IgM) correspondentes, sugerindo que a infecção pelo SARS-CoV-2 tenha ocorrido  $\geq 2$  semanas antes da apresentação clínica<sup>9</sup>.

Uma hipótese do porquê alguns pacientes desenvolvem SIMP, enquanto outros não, é que a resposta imune prévia a outros vírus poderia modular a resposta ao SARS-CoV-2, gerando hiperinflamação. Para avaliar esta hipótese um estudo aplicou VirScan, que testa a capacidade de ligação da IgG a 93.904 epítopos de 206 vírus diferentes que causam infecções em humanos. Nesta coorte os pacientes apresentaram IgG para vírus como vírus sincicial respiratório, rinovírus e alguns herpes vírus, dentre outros<sup>10</sup>.

Para melhor caracterização da SIMP foram sugeridas três fases clinicamente relevantes:

1. Aguda (pior fase da doença, até 72 h da admissão);
2. Resolução (melhora clínica, quando ocorre melhora do status

respiratório, cardíaco e proteína C reativa (PCR) <100 mg/L);

3. Convalescência (seguimento após alta hospitalar)<sup>11</sup>.

### Mudanças nas citocinas plasmáticas e perfil de proteínas

Em concordância com a inflamação multissistêmica, pacientes com SIMP demonstraram elevação variável, acima da normalidade, de múltiplas citocinas plasmáticas, incluindo as interleucinas (IL) IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e interferon gama (IFN $\gamma$ ), e muitos grupos identificaram mudanças nas vias de sinalização ativadas pelo interferon. Vale ressaltar que, apesar de algumas citocinas como IFN $\gamma$ , IL-10, e TNF $\alpha$  são mais proeminentes na SIMP, há similaridade com o perfil de citocinas dos pacientes admitidos com COVID-19 agudo<sup>12</sup>.

A fase aguda foi caracterizada por níveis aumentados de citocinas, incluindo interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$  e agonista do receptor IL-2, com aumento da PCR e ferritina, confirmando uma inflamação aguda. Aumento do N-terminal pró-peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) e da troponina são indicativos de disfunção e lesão miocárdica, respectivamente. Aumento do fibrinogênio, dímero-D e redução das plaquetas sugere um estado pró coagulante. Essas alterações se normalizam na fase de convalescência<sup>13</sup>.

Estudos proteômicos da SIMP acharam que a fosfolipase A2 (PLA-2G2A), uma enzima que compõe diversas vias inflamatórias, foi a proteína plasmáticas mais elevada na SIMP quando comparado com controles saudáveis, e tipicamente mais aumentada que em pacientes com COVID-19 agudo<sup>14</sup>.

### Mudanças no sistema imune inato

Crianças com SIMP demonstraram diminuição nos monócitos e células dendríticas, especialmente as células dendríticas plasmocitoides. As células (dendríticas e monócitos) remanescentes tiveram expressão diminuída do antígeno leucocitário

humano de classe II (HLA-DR) e da molécula coestimuladora *Cluster Designation* (CD) 86<sup>8,15</sup>.

Houve, diminuição do HLA-DR e CD86 nos monócitos e nas células dendríticas, os quais marcam a redução da capacidade de apresentação dos antígenos, na apresentação cruzada para células T CD8+, dificuldade a diferenciação das células T helper naive<sup>13</sup>.

A média de intensidade de fluorescência (MFI) do CD64, um marcador da ativação dos neutrófilos, estava marcadamente aumentada na fase aguda, com melhora na fase de resolução. O aumento da IL-8, corrobora este achado. A ativação dos neutrófilos pode influenciar na funcionalidade das células T e B<sup>11</sup>.

### Mudança nos anticorpos e células B na Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica

A maioria dos pacientes com SIMP tem IgG positivo para SARS-CoV-2. Estes anticorpos são normais em quantidade e são capazes de neutralizar o vírus. Alterações qualitativas dos anticorpos específicos para SARS-CoV-2 foram observadas. Em pacientes com SIMP, quando comparados com COVID-19 agudo, possuem maior relação IgG1:IgG3 dos anticorpos contra a proteína spike, com aumento da fagocitose celular dependente de anticorpos (FCDA). Comparados com adultos na fase de convalescência da COVID-19 a habilidade da FCDA foi similar, mas houve aumento na habilidade de ativar os monócitos<sup>12,15</sup>.

Com relação a resposta das células B, pacientes com SIMP apresentam aumento nos plasmoblastos circulantes, com níveis semelhantes ao que ocorre em outras infecções virais graves, incluindo a COVID-19 aguda; ou vacinação com vírus vivo. A ausência de amostras de sangue antes do desenvolvimento da SIMP impossibilita compreender se o aumento dos plasmoblastos ocorre como persistência da infecção aguda ou é uma resposta imune desenvolvida durante a SIMP<sup>12</sup>.

O alvo antigênico dos plasmoblastos circulantes aproximadamente 4 semanas após a infecção inicial ainda não foi identificado. Para entender o potencial da autoimunidade como mecanismo da doença, a resposta de células B e anticorpos tem sido estudada em coortes de SIMP, com alguma evidência sugerindo que anticorpos na SIMP podem se ligar a algumas células endoteliais, antígenos cardiovasculares e gastrointestinais. No entanto, a maioria dessas amostras foram colhidas após administração de IVIG<sup>16</sup>.

Através da análise de enriquecimento do conjunto de genes, foram identificados, nos pacientes com SIMP, 26 genes com aumento de sua expressão durante o quadro, que possivelmente codificam antígenos alvos para autoanticorpos. Dentre eles, genes que envolvem a ativação linfocitária, vias de sinalização por fosforilação e alguns responsáveis pelo desenvolvimento cardíaco. Este é de grande interesse, visto que miocardite e alteração da função cardíaca são marcantes na apresentação clínica da SIMP<sup>10</sup>.

Um dos possíveis alvos identificados foi a endogлина, uma glicoproteína expressa nas células endoteliais e necessária para integridade estrutural das artérias. Sabe-se que a perda de função da endogлина leva à doença Telangiectasia Hereditária Hemorrágica, caracterizada por displasia vascular multissistêmica. Muitos, mas nem todos, os pacientes com SIMP apresentaram autoanticorpos contra a endogлина aumentados em comparação com o grupo controle. Vale ressaltar que isso também ocorre na Doença de Kawasaki. Ademais, o seu aumento pode representar não a causa do dano tecidual, mas sua consequência<sup>10</sup>.

### Mudanças nas células T

Muitos pacientes com SIMP apresentaram redução dos linfócitos, em particular linfócitos T, tanto dos CD4+ quanto dos CD8+. As células T remanescentes demonstraram ativação pronunciada, com alta expressão do HLA-DR e CD38, especialmente nas

células CD8+. Além disso quando avaliados os mononucleares, as células com maior ativação e diferenciação da subpopulação dos linfócitos T CD8 foram os que expressaram CX3CR1, um receptor da fractalquina que possibilita a interação entre as células e o endotélio que expressa a fractalquina. Isto está correlacionado com o aumento do D-dímero, plaquetopenia e necessidade de suporte hemodinâmico<sup>15</sup>.

Ademais, alguns grupos têm documentado que as células T que permanecem em circulação frequentemente aumentam a expressão gênica do gene dos receptores de células T da variável beta 11 – 2 (TRBV11-2), que codifica Vbeta(Vβ)21.3, o que não ocorre em paciente com COVID-19 agudo. Tais células são mais suscetíveis à ativação e expressam mais frequentemente CX3CR1 do que células sem Vβ21.3<sup>15</sup>.

Na fase aguda observou-se linfopenia de células T helper (CD4+), citotóxica (CD8+) e  $\gamma\delta$ , que retorna ao normal na fase de convalescência. Houve diferença notável entre a magnitude da linfopenia, o status de ativação e o tempo para normalização entre as subpopulações dos linfócitos. O MFI do HLA-DR (marcador de ativação) das células T CD4<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup> foi significativamente maior na fase aguda em contraste com as células efectoras CD4<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup> e CD8<sup>+</sup>. As células  $\gamma\delta$ , que têm propriedades antivirais, incluindo secreção de IFN e citotoxicidade, foram reduzidas na fase aguda e tinham aumento no MFI do HLA-DR. Na fase de convalescência houve aumento na contagem de células T reguladoras, mas a proporção das células T reguladoras HLA-DR<sup>+</sup> com função imunossupressora não estava alterada<sup>11</sup>.

### Doença de Kawasaki versus Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica

Apesar da inflamação aguda ser comum na Doença de Kawasaki (DK), o estado procoagulante visto na SIMP não é comum na DK. Imunologicamente a SIMP parece distinta da DK, uma vez que não possui neutrofilia e aumento dos monócitos, que são características na DK. Nesta, o CD4 e CD8 estão mais aumentados comparados às células T dos pacientes com SIMP. Por sua vez, a proporção das células T HLA-DR-CD4<sup>+</sup> está reduzida na DK. Ativação das células T CD4<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup> e células T  $\gamma\delta$  não está descrita na DK. Por fim, a DK é caracterizada por ativação da via da IL-1, enquanto que a alteração na via do IFN está bem descrita nos pacientes com COVID-19 e, portanto, pode ser mais relevante na SIMP, sendo observado na última aumento do IFN-  $\gamma$  (Tabela 1).

**Tabela 1.** Comparação das características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e de manejo entre a Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica e Doença de Kawasaki.

Características	SIMP	DK
Idade	Usualmente 8–10 anos	Média de idade de 2 anos, maior incidência aos 10 meses
Etnia	Pretos e latinos	Asiáticos
Etiologia	Síndrome pós-infecciosa relacionada à infecção prévia pelo SARS-COV-2	Sem causa identificável
Sazonalidade/temporalidade	Em média quatro semanas após COVID aguda	Maior incidência no inverno e primavera em países com clima temperado
Laboratório	Linfopenia Trombocitopenia Aumento muito importante dos reagentes de fase aguda Aumento de troponina em casos com disfunção miocárdica importante	Linfopenia é rara Trombocitose Aumento importante dos reagentes de fase aguda Troponina normal
Imunopatogenia	Ativação das células T CD4 <sup>+</sup> CCR7 <sup>+</sup> e células T $\gamma\delta$ possível alteração na via do IFN- $\gamma$	CD4 e CD8 mais aumentados redução das células T HLA-DR-CD4 <sup>+</sup> Ativação predominante da via do IL-1
Órgão/tecido mais afetado	Miocárdio e trato gastrointestinal	Artérias coronárias
Tempo e prevalência do aneurisma de coronárias	Até 20% na fase aguda, normaliza-se entre 2–3 meses ou antes	30% em pacientes não tratados e 5% nos pacientes tratados adequadamente. Ocorre geralmente após quatro semanas após início do quadro febril. Aneurismas severos podem permanecer indefinidamente
Instabilidade hemodinâmica e necessidade de admissão em UTI	Presente em praticamente todos os pacientes	Menos de 5%
Manejo	IVIg, corticosteroides, bloqueadores da IL-1	IVIg, corticosteroides, bloqueadores da IL-1

SIMP: Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica; DK: Doença de Kawasaki; IFN-  $\gamma$ : interferon gama; IL: interleucinas; UTI: unidade de terapia intensiva; IVIG: imunoglobulina intravenosa.

## Tratamento

Crianças com SIMP têm sido tratadas com IVIG, corticosteroides e antagonista recombinante do receptor da IL-1 (anakinra), e o perfil das citocinas após o tratamento sugere adequação terapêutica e pode servir para monitoração da SIMP durante o tratamento. A IVIG neutraliza alguns dos efeitos imunopatológicos dos autoanticorpos, enquanto que o anakinra neutraliza a resposta a IL-1 das células endoteliais que foram danificadas por anticorpos e complemento. Os corticoides são capazes de imunossupressão menos específica. O mecanismo de ação destes agentes na SIMP permanece indeterminado<sup>9</sup>.

## DISCUSSÃO

A SIMP é associada a altos níveis de inflamação e responde a terapias anti-inflamatórias, desta forma, presume-se tratar de entidade imunomediada. A imunopatogênese da SIMP ainda não é completamente compreendida, porém tem-se feito progresso substancial na definição da desregulação imune característica desta enfermidade<sup>8,9</sup>.

Avaliações mais amplas das proteínas plasmáticas têm identificado possíveis marcadores para a SIMP, e poderão revelar aspectos da patogênese. O aumento da PLA2G2A se correlaciona com trombocitopenia e elevação do C5B9 solúvel, componente do complemento que é biomarcador da microangiopatia obser-

vada na SIMP. Assim, a elevação da PLA2G2a é um dos achados mais consistentes na SIMP e além de revelar aspectos fisiopatológicos, a avaliação das proteínas plasmáticas têm tremendo potencial como instrumento para diagnóstico da SIMP<sup>14</sup>.

Crianças com SIMP demonstram diminuição nos monócitos e células dendríticas, essas mudanças não são específicas e ocorrem em outras condições, incluindo o COVID-19 agudo e na sepse. Na sepse a redução do HLA-DR nos monócitos reduz a capacidade dos monócitos de apresentar antígenos e está correlacionado a pior prognóstico, e tem-se considerado a utilização de fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) para aumentar a expressão do HLA-DR e a resposta imune à sepse. É, portanto, interessante ressaltar que a expressão de HLA-DR, monócitos e células dendríticas na SIMP melhoram no contexto da imunossupressão terapêutica<sup>8,15</sup>.

No que se refere às mudanças dos anticorpos, sugere-se que haja diferenças qualitativas na resposta dos mesmos ao SARS-CoV-2 na SIMP, mas permanece incerta se essas mudanças ocorrem devido à idade, tempo de infecção, ou reflete uma resposta imune aberrante<sup>12,15</sup>.

Apesar dos pacientes com SIMP apresentarem no perfil imunológico alguma semelhança com os pacientes adultos com COVID-19, tais como aumento das citocinas e linfopenia, existem diferenças como a contagem

de neutrófilos mais elevada e aumento nas células T CD4 não *naive*<sup>6</sup>.

## CONCLUSÕES

Em suma, a SIMP é temporalmente relacionada ao COVID, com perfil imunológico sugerindo infecção aguda pelo COVID-19 ocorrendo há mais de duas semanas da apresentação clínica. É caracterizada por aumento na produção de citocinas, aumento da proteína PLA2G2A, diminuição na contagem de monócitos, células dendríticas e células T, e aumento na ativação de células T e plasmoblastos. Foram observadas diferenças imunológicas entre as fases propostas da doença. A ativação do sistema imune inato e das células T foi dominante na fase aguda, mas nas fases subsequentes ocorreu predomínio das células T reguladoras, o que pode representar resposta ao tratamento com imunomoduladores ou efeito do tratamento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse relacionados a publicação deste artigo.

## Financiamento

Nenhum.

## Contribuições dos autores

**MHF:** Administração do projeto, Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Metodologia. **FSP:** Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Supervisão.

## REFERÊNCIAS







1. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2020;38:51-7. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>
2. COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *Lancet*. 2022;399(10344):2351-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00484-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00484-6)
3. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19). Dashboard [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited on 2023 Jan 15]. Available from: <https://covid19.who.int/>
4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
5. Relvas-Brandt LA, Gava C, Camelo FS, Porto VBG, Alves RFS, Costa MSC, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica: estudo seccional dos casos e fatores associados aos óbitos durante a pandemia de COVID-19 no Brasil, 2020. *Epidemiol Serv Saúde*. 2021;30(4):e2021267. <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000400005>
6. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2020;41(1):19-32. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>

7. Pessoa FS, Lacerda EMCB, Gonçalves VC, Tanaka BN. Case report: MIS-C temporarily associated with COVID-19 complicated by Reye's syndrome. *Front Pediatr*. 2021;9:650697. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.650697>
8. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell*. 2020;183(4):982-95.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.034>
9. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, Hoehn KB, et al. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity*. 2021;54(5):1083-95.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.04.003>
10. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968-81.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.016>
11. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020;26(11):1701-7. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1054-6>
12. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5942-50. <https://doi.org/10.1172/JCI141113>
13. Hoste L, Roels L, Naesens L, Bosteels V, Vanhee S, Dupont S, et al. TIM3+TRBV11-2 T cells and IFN $\gamma$  signature in patrolling monocytes and CD16+ NK cells delineate MIS-C. *J Exp Med*. 2022;219(2):e20211381. <https://doi.org/10.1084/jem.20211381>
14. Diorio C, Shraim R, Vella LA, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, et al. Proteomic profiling of MIS-C patients indicates heterogeneity relating to interferon gamma dysregulation and vascular endothelial dysfunction. *Nat Commun*. 2021;12(1):7222. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27544-6>
15. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Diorio C, Kuri-Cervantes L, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol*. 2021;6(57):eabf7570. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abf7570>
16. Vella LA, Rowley AH. Current insights into the pathophysiology of multisystem inflammatory syndrome in children. *Curr Pediatr Rep*. 2021;9(4):83-92. <https://doi.org/10.1007/s40124-021-00257-6>



# Bloqueio do nervo occipital com anestésicos locais para o tratamento das cefaleias refratárias: uma revisão de literatura

## *Occipital nerve block with local anesthetics for the treatment of refractory headache: a literature review*

-  Caroline Ribeiro de Oliveira<sup>1</sup>
-  Beatriz Silva Malagueta<sup>1</sup>
-  Luiz Otávio Silva da Silva Filho<sup>1</sup>
-  Luiza Kovalski Verão Pedrosa Pinto<sup>1</sup>
-  Maressa Duarte Barroso<sup>1</sup>
-  Franklin Reis<sup>1</sup>

<https://doi.org/10.5327/2965-0682-20234209>

<sup>1</sup>Faculdade Metropolitana de Manaus – Manaus (AM), Brasil.

### RESUMO

**OBJETIVO:** Analisar a eficácia do bloqueio do nervo occipital com anestésico local no tratamento de pacientes com cefaleias refratárias. **MÉTODOS:** A base de dados eletrônica PubMed foi consultada retrospectivamente usando os termos em inglês: occipital (occipital), combinada com nervo (nerve), bloqueio (block), local (local), anestésico (anesthetic) e cefaleia (headache). A busca se limitou aos artigos escritos em inglês. A pesquisa resultou em 103 artigos, dos quais 49 foram selecionados para este estudo, conforme os critérios de inclusão: 1) população (adultos com histórico de cefaleia), 2) intervenção (bloqueio de nervo occipital com anestésicos locais, associados ou não a corticóides), 3) desfecho (mudança na intensidade e frequência da cefaleia). **RESULTADOS:** O bloqueio do nervo occipital tem uma capacidade importante de reduzir a gravidade e a intensidade da dor, a frequência dos episódios e o número de dias de dor, a redução do consumo de medicamentos para pacientes com cefaléia, principalmente a enxaqueca. Os efeitos adversos são leves, transitórios e o alívio da dor de cabeça pode ser rápido. O bloqueio do nervo pode ser usado como terapia adjuvante na redução aguda da cefaléia. **CONCLUSÃO:** O estudo sugere o bloqueio do nervo occipital como um tratamento seguro para o alívio de cefaleias primárias e secundárias. O bloqueio do nervo occipital é rápido, fácil, seguro e indolor o suficiente para ser tolerado, tornando esta técnica atraente para os clínicos e pacientes, especialmente para dores de cabeça resistentes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Bloqueio nervoso. Cefaleia. Anestésicos locais.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to analyze the effectiveness of occipital nerve block with local anesthetic in the treatment of patients with refractory headache. **METHODS:** The electronic database, PubMed, was searched retrospectively using the English terms: occipital (occipital), combined with nerve (nerve), block (block), local (local), anesthetic (anesthetic), and headache (headache).

Data de submissão: 09/04/2023

Data de aceite: 22/05/2023

#### AUTOR CORRESPONDENTE

Caroline Ribeiro de Oliveira

E-mail: carol\_brpp@hotmail.com



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos de licença Creative Commons Atribuição 4.0.

The search was limited to articles written in English. The search resulted in 103 articles, of which 49 were selected for this study according to the inclusion criteria: (1) population (adults with a history of headache), (2) intervention (occipital nerve block with local anesthetics, either associated or not associated with corticosteroids), and (3) outcome (change in headache intensity and frequency). **RESULTS:** The occipital nerve block has an important capacity to reduce the severity and intensity of pain, the frequency of episodes, the number of days of pain, and the medicines in patients with headache, especially migraine. Adverse effects are mild and transient, and headache relief can be rapid. Nerve block can be used as an adjunctive therapy in the acute reduction of headache. **CONCLUSION:** The study suggests occipital nerve block as a safe treatment for the relief of primary and secondary headaches. The occipital nerve block is quick, easy, safe, and painless enough to tolerate, making this technique attractive to clinicians and patients alike, especially for resistant headache.

**KEYWORDS:** Nerve block. Headache. Local anesthetics.

## INTRODUÇÃO

Cefaleia é o termo genérico utilizado para caracterizar processo doloroso localizado na região da cabeça e pescoço, de etiologias variadas<sup>1</sup>. Estima-se que 95% das pessoas têm ou terão um episódio de dor de cabeça ao longo da vida, sendo queixa frequente nos ambulatórios de clínica médica e o diagnóstico mais comum nos ambulatórios neurológicos<sup>1-3</sup>. A cefaleia tensional e a migrânea são as mais prevalentes<sup>2</sup>. Esta última afeta 10% da população global e em cada seis pessoas nos Estados Unidos, sendo a segunda doença mais incapacitante dentre as doenças neurológicas<sup>1,4</sup>.

O manejo da dor de cabeça é amplamente realizado com analgésicos, anti-inflamatórios e opióides, mas novos modelos de terapia estão sendo aplicados no distúrbio das dores refratárias ao tratamento convencional<sup>1</sup>. Este trabalho analisará a eficácia do bloqueio do nervo occipital com anestésico local no tratamento de pacientes com cefaleias refratárias.

## MÉTODOS

A base de dados eletrônica PubMed foi consultada retrospectivamente usando os seguintes termos em inglês: occipital (*occipital*), combinada com nervo (*nerve*), bloqueio (*block*), local (*local*), anestésico (*anesthetic*) e cefaleia (*headache*). A busca se limitou aos artigos escritos em inglês. A pesquisa resultou em 103 artigos, dos quais 49 foram usados neste estudo, conforme os critérios de inclusão:

1. População (adultos com histórico de cefaleia),
2. Intervenção (bloqueio de nervo occipital com anestésicos locais, associados ou não a corticóides),

3. Desfecho (mudança na intensidade e frequência da cefaleia).

Foram excluídos da análise os artigos que realizaram pesquisas em menores de 18 anos, animais e cadáveres, além dos protocolos, pacientes que receberam bloqueio de nervos não específicos na região occipital e/ou com métodos e substâncias que não fossem anestésicos locais ou corticóides, ou pacientes que bloquearam outros nervos no mesmo procedimento que o bloqueio do nervo occipital. Os tipos de cefaleias encontrados nos artigos selecionados foram migrânea, cefaleia tensional, trigêmino autonômica, cervicogênica, pós-orgasmo no ato sexual, por uso excessivos de medicamentos e pós-procedimentos médicos.

## RESULTADOS

Os nervos occipitais são ramos sensitivos oriundos das raízes C2 e C3 do plexo cervical. O mecanismo de ação envolvido no bloqueio desses ramos nervosos com anestésico local ainda não é completamente conhecido. Geralmente, os anestésicos locais agem inibindo a condução de impulsos através das fibras nervosas sensitivas, bloqueando reversivelmente os canais de sódio e aliviando os sintomas da dor. Atuam principalmente sobre as fibras C não mielinizadas e fibras finas pouco mielinizadas que mediam a dor, devido a difusão mais fácil em fibras menores<sup>5</sup>.

O bloqueio do nervo occipital pode ser realizado injetando anestésicos locais diretamente no nervo, associados ou não a corticóides, sendo a lidocaína a 1% e a bupivacaína a 0,25–0,5% os mais usados. A lidocaína tem

seu início de ação entre 4 e 8 minutos e duração entre 1 e 2 horas. A solução de bupivacaína tem um início mais lento de ação, entre 8 e 12 minutos e dura entre 4 e 8 horas. A dexametasona, metilprednisolona, tametasona e triancinolona são os corticóides mais utilizados em associação aos anestésicos, agem reduzindo a inflamação e inibindo a síntese ou liberação de substâncias pró-inflamatórias<sup>4,5</sup>.

Quanto ao local das injeções, os autores recomendam os sítios anatômicos: um terço da distância entre a protuberância occipital externa e o processo mastóide para bloquear o nervo occipital maior e dois terços da distância entre os mesmos pontos para bloquear o nervo occipital menor, sendo o bloqueio guiado por ultrassonografia o melhor método<sup>5</sup>.

Cefaleias primárias: estudos recentes avaliaram o bloqueio do nervo occipital em pacientes com migrânea aguda e crônica, revelando resultados positivos no uso dessa terapia. Ebied et al., em 2019, estudaram retrospectivamente um grupo de 190 pacientes com migrânea aguda em que o bloqueio foi feito com lidocaína, bupivacaína ou corticóide, com a escolha do medicamento à critério do médico e após receberem um bloqueio do nervo occipital, 27% dos pacientes relataram alívio significativo ou imediato e 42% apresentaram escores de dor de 0–2. Pacientes que necessitaram de bloqueio adicional relataram alívio por uma semana a um mês. Apenas cinco pacientes (3%) relataram reação adversa por bloqueio do nervo occipital, que incluía inchaço facial e tontura leve<sup>4</sup>. Em 2018, Viganò et al. analisaram 17 pacientes acometidos por migrânea crônica, o bloqueio reduziu significa-

tivamente o número total de dias de dor de cabeça por mês e oito dos 17 pacientes foram revertidos de enxaqueca crônica para enxaqueca episódica, além de terem o uso excessivo de medicamentos resolvido em 11 dos 12 pacientes<sup>6</sup>. Outras pesquisas que analisaram pacientes com migrânea, resultaram em melhora da intensidade da dor, redução na frequência e duração das dores de cabeça, consumo de analgésicos, índice total de dor, além da eficácia em pacientes que não respondem ou que não queiram realizar o tratamento profilático para migrânea<sup>2,7-13</sup>.

Em casos de aura migranosa hemiplégica, Rozen T. apresentou dois casos clínicos em que o bloqueio do nervo occipital maior foi capaz de cessar a dor e os sintomas neurológicos, além de diminuir a recorrência dos episódios<sup>14</sup>.

Pesquisa com quatro mulheres com diagnóstico anterior de migrânea, posteriormente ao bloqueio do nervo occipital receberam diagnóstico de neuralgia occipital ou cefaléia cervicogênica em virtude do alívio substancial da dor através de bloqueios do nervo occipital. Todas responderam bem aos bloqueios do nervo occipital com anestésico, obtendo alívio completo ou substancial da cefaleia com duração de até dois meses<sup>15</sup>. Um estudo realizado em 2010 evidenciou resultados positivos e favoráveis do bloqueio em pacientes com neuralgia occipital, alertando apenas para o cuidado com a quantidade e a concentração de anestésico a ser utilizado, principalmente em pacientes idosos<sup>16</sup>. Já outra pesquisa em paciente de 54 anos com histórico de migrânea crônica refratária, em que recebeu bloqueio de nervo occipital maior e após o procedimento, desenvolveu cefaleia em salvas, provavelmente do tipo não hipotalâmica sugerindo que algumas formas de cefaleia em salvas não são primariamente hipotalâmicas e que o nervo occipital maior pode desempenhar um papel significativo na patogênese de cefaleia em salvas em alguns indivíduos<sup>17</sup>. Outros autores

avaliaram a eficácia do bloqueio de nervo occipital para cefaleias trigêmino autonômicas, como a cefaleia em salvas. O procedimento foi muito bem tolerado, sem efeitos colaterais ou complicações, além de apresentar uma boa resposta, sugerindo que o tratamento é eficaz para esse tipo de cefaleia<sup>18-20</sup>.

Para a cefaleia do tipo tensão crônica, um estudo realizado por Leinisch-Dahlke et al., com 15 pacientes, avaliou que o bloqueio do nervo occipital em 73% dos casos não provocou alteração na intensidade ou frequência da dor e 40% dos pacientes apresentaram efeitos colaterais como bradicardia, dor no local da injeção, dor cervical, vermelhidão do rosto e piora da dor, sugerindo a ineficácia do bloqueio do nervo occipital para dor de cabeça tipo tensão crônica<sup>21</sup>.

As injeções de nervo occipital maior são um tratamento potencial para pacientes que usam medicações em excesso e pode ser particularmente útil durante a retirada do medicamento, fato demonstrado em pesquisa que analisou cefaléia do tipo migrânea e em salvas. Em cefaleias por uso excessivo de triptanos demonstrou resultados favoráveis com a terapia de bloqueio do nervo occipital, diminuindo a necessidade do uso do medicamento<sup>22</sup>.

Cefaléias secundárias: as cefaleias do tipo cervicogênica foram amplamente estudadas. Em um dos artigos, as injeções dos ramos maior, menor e terceiro do nervo occipital nas articulações faciais C 1/2, C 2/3 e os bloqueios espinhais de C2, C3 foram eficazes e bem tolerados para o tratamento da dor de cabeça cervicogênica, proporcionaram alívio prolongado da dor na maioria dos pacientes<sup>23</sup>. Em outro estudo, foi demonstrada a diminuição do consumo de analgésico, da duração da cefaleia e sua frequência, redução da náusea, vômito, fotofobia, fonofobia, diminuição do apetite e limitação nas atividades funcionais foram significativamente menores no grupo que recebeu o bloqueio do nervo occipital comparado ao grupo controle<sup>24</sup>. De manei-

ra geral, avaliaram que o bloqueio do nervo occipital maior para a cefaleia cervicogênica foi bem tolerado, não foram registrados efeitos colaterais e os pacientes apresentaram melhora significativa, sugerindo que o tratamento é eficaz devido à redução da dor imediata e a longo prazo<sup>25-28</sup>. Com relação à quantidade de injeções necessárias, Naja et al., em sua publicação, avaliaram 47 pacientes e demonstraram que 87% dos pacientes com cefaléia cervicogênica necessitaram de mais de uma injeção para atingir um período de alívio da dor de seis meses. Para cada três anos de história de dor de cabeça, os resultados demonstraram que um paciente precisou de uma injeção adicional<sup>29</sup>.

Outros tipos de cefaleias secundárias foram pesquisados. O bloqueio repetido de nervo occipital guiado por estimulador de nervo aliviou a cefaleia pós raquianestesia em 68% dos pacientes analisados em um estudo após 1 ou 2 bloqueios. 32% dos pacientes precisaram de mais de 4 injeções. A escala de dor Escala Visual Analógica e o consumo de analgésicos foi significativamente menor no grupo que recebeu o bloqueio do nervo occipital comparado ao grupo de controle, além de retornarem mais rapidamente às atividades habituais<sup>30</sup>. O bloqueio foi considerado uma alternativa bem-sucedida para as cefaleias pós punção<sup>30,31</sup>. Um relato de caso, publicado em 2018, evidenciou melhora de 90% da intensidade da cefaleia pós punção dural, usando lidocaína e dexametasona no bloqueio do nervo occipital, reduzindo a frequência das dores de cabeças diárias por 2 semanas e melhora de 25% em 3 meses<sup>31</sup>.

Já um estudo de caso realizado por Seleklek et al. analisou a terapia do bloqueio de nervo occipital para um paciente com quadro de cefaleia associada à atividade sexual pós orgasmo, concluindo que a injeção do nervo occipital atuou de forma segura, barata e eficaz de tratamento para esse tipo específico de cefaleia<sup>32</sup>.

Cooper levantou a hipótese de que o bloqueio de nervo occipital

maior pode suprimir a atividade trigeminal através do núcleo trigeminal da coluna vertebral e consequentemente afetar as vias autonômicas do trigêmeo. Neste caso clínico específico, a hipótese é que o bloqueio do nervo occipital maior não apenas aliviou a dor como solucionou as características trigêmino autonômicas como a congestão nasal<sup>33</sup>.

Outra aplicação do bloqueio de nervo occipital foi analisada em pacientes submetidos à tireoidectomia com o pescoço totalmente estendido, pois geralmente os mesmos experimentam cefaléia occipital e dor na região cervical. O estudo demonstrou que o bloqueio no pré-operatório é uma técnica eficaz para reduzir a cefaleia occipital e a dor cervical durante o pós-operatório de tireoidectomia total<sup>34</sup>.

O bloqueio do nervo occipital maior também foi apontado como uma terapia segura e uma opção para aliviar a dor da Síndrome SUNCT (caracterizada por cefaleia neuralgiforme unilateral de curta duração, acompanhada de características autonômicas cranianas) durante a titulação de medicação oral, uma vez que a lidocaína intravenosa, normalmente usada para esse fim, acarreta riscos, principalmente em idosos<sup>35</sup>.

Em cefaleias pós-concussivas, mesmo com resultados favoráveis do bloqueio do nervo occipital maior em pacientes, são necessários mais estudos para esclarecer o papel do nervo occipital na dor de cabeça pós-traumática, para assim poder definir o melhor tratamento<sup>36</sup>.

Para cefaleias devido à extensão prolongada da cabeça, foi relatado um caso de paciente com dor de cabeça causada por possíveis danos no ramo posterior C2 e provavelmente no gânglio espinhal C2 e, mesmo com o bloqueio do nervo occipital, a hiperestesia continuou, porém houve diminuição da dor. Portanto, a extensão prolongada da cabeça deve ser evitada para diminuir as chances de danos ao nervo espinhal C2 ou ao gânglio da raiz dorsal<sup>37</sup>.

Um relato de caso de um paciente com história de defeito ósseo há

10 anos, foi realizado bloqueio do nervo occipital que evoluiu com complicações. Após o procedimento foi descoberto que o paciente tinha um defeito ósseo devido a uma craniotomia retro mastóide, sendo contraindicado o bloqueio do nervo occipital em pacientes com defeito ósseo occipital<sup>38</sup>.

Pesquisa avaliou a técnica do bloqueio do terceiro nervo occipital para dores de cabeça causadas por osteoartrite da articulação zigapofisária C2-3 em 10 pacientes com cefaleia occipital ou suboccipital submetidos ao bloqueio. Os resultados foram favoráveis e considerado livre de riscos ou efeitos colaterais importantes<sup>39</sup>.

Em ambos os tipos de cefaleias, primárias e secundárias, a combinação de anestésico local e corticoide foi a medicação mais usada. Quanto a efeitos colaterais, um estudo abordou dois casos que tiveram alopecia e atrofia cutânea, porém o artigo concluiu que o bloqueio do nervo occipital maior ainda deve ser considerado um tratamento útil para dor de cabeça, visto não serem frequentes os efeitos colaterais graves.<sup>40</sup> Outros artigos citaram efeitos colaterais em número reduzido de pacientes como inchaço facial, tontura, dor ou queimação no local da injeção, dor no pescoço<sup>4,7</sup>.

## CONCLUSÕES

A intervenção por meio do bloqueio é um tratamento seguro para o alívio de cefaleias primárias e secundárias, tem capacidade importante de reduzir a gravidade e a intensidade da dor, a frequência dos episódios, o número de dias de dor, a redução do consumo de medicamentos para cefaléia, principalmente a enxaqueca<sup>8</sup>. Os efeitos adversos são geralmente leves e transitórios, e o alívio da dor de cabeça pode ser rápido<sup>5</sup>. A terapia pode, ainda, ser usada como terapia adjuvante na redução aguda da cefaleia.

O bloqueio do nervo occipital é rápido, fácil, seguro e indolor o suficiente para ser tolerado, tornando esta técnica atraente para os clínicos e pacientes, especialmente para dores de cabeça resistentes<sup>2</sup>.

As limitações deste estudo se deram devido à não homogeneidade dos grupos de pacientes analisados nos diversos estudos, a falta de padronização dos protocolos de tratamento utilizados e o número reduzido de amostras no período de tempo em que os estudos aconteceram. Estudos prospectivos devem ser realizados para esclarecer e analisar a eficácia do bloqueio do nervo occipital nos diferentes tipos de cefaleia, de maneira padronizada: os protocolos de tratamento, a técnica do bloqueio, os medicamentos utilizados, associados ou não a terapia coadjuvante devem ser predeterminados para que possa ser estabelecida uma estatística significativa e coerente para o uso desta terapia na abordagem de pacientes com cefaleias. Novos estudos também são necessários para avaliar a dissociação entre as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do anestésico local e a duração do bloqueio, visto que o alívio da dor se estende após o efeito do anestésico.

## Conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse relacionados a publicação deste artigo.

## Financiamento

Nenhum.

## Contribuições dos autores

**CRO:** Curadoria de dados, Conceituação, Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Investigação, Metodologia. **BSM:** Curadoria de dados, Conceituação, Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Investigação, Metodologia. **LOSSF:** Curadoria de dados, Conceituação, Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Investigação, Metodologia. **LKVPP:** Curadoria de dados, Conceituação, Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Investigação, Metodologia. **MDB:** Curadoria de dados, Conceituação, Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Investigação, Metodologia. **FR:** Escrita – revisão e edição.

## REFERÊNCIAS




1. Kaye AD, Motejunas MW, Cornett EM, Ehrhardt KP, Novitch MB, Class J, et al. Emerging novel pharmacological non-opioid therapies in headache management: a comprehensive review. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(8):53. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0808-7>
2. Korucu O, Dagar S, Çorbacıoğlu ŞK, Emektar E, Cevik Y. The effectiveness of greater occipital nerve blockade in treating acute migraine-related headaches in emergency departments. *Acta Neurol Scand.* 2018;138(3):212-8. <https://doi.org/10.1111/ane.12952>
3. Tang Y, Kang J, Zhang Y, Zhang X. Influence of greater occipital nerve block on pain severity in migraine patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2017;35(11):1750-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.08.027>
4. Ebied AM, Nguyen DT, Dang T. Evaluation of occipital nerve blocks for acute pain relief of migraines. *J Clin Pharmacol.* 2020;60(3):378-83. <https://doi.org/10.1002/jcph.1528>
5. Ashkenazi A, Blumenfeld A, Napchan U, Narouze S, Grosberg B, Nett R, et al. Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management – a systematic review and suggestions for future research. *Headache.* 2010;50(6):943-52. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01675.x>
6. Viganò A, Torrieri MC, Toscano M, Puledda F, Petolicchio B, D'Elia TS, et al. Neurophysiological correlates of clinical improvement after greater occipital nerve (GON) block in chronic migraine: relevance for chronic migraine pathophysiology. *J Headache Pain.* 2018;19(1):73. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0901-z>
7. Allen SM, Mookadam F, Cha SS, Freeman JA, Starling AJ, Mookadam M. Greater occipital nerve block for acute treatment of migraine headache: a large retrospective cohort study. *J Am Board Fam Med.* 2018;31(2):211-8. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2018.02.170188>
8. Çatav S, Solmaz FA, Kırdemir P. The results of greater occipital nerve block applied for migraine headache. *Agri.* 2017;29(1):33-7. <https://doi.org/10.5505/agri.2016.57625>
9. Ünal-Artık HA, İnan LE, Ataç-Uçar C, Yoldaş TK. Do bilateral and unilateral greater occipital nerve block effectiveness differ in chronic migraine patients? *Neurol Sci.* 2017;38(6):949-54. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2861-5>
10. Gül HL, Ozon AO, Karadas O, Koc G, İnan LE. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: a placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(2):138-44. <https://doi.org/10.1111/ane.12716>
11. Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, Navarro P, López-Ruiz P, Fernández-de-Las-Peñas C, González-Suárez I, Orviz A, Fernández-Pérez C. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2017;37(9):864-72. <https://doi.org/10.1177/0333102416655159>
12. İnan LE, İnan N, Karadaş Ö, Gül HL, Erdemoğlu AK, Türkel Y, et al. Greater occipital nerve blockade for the treatment of chronic migraine: a randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand.* 2015;132(4):270-7. <https://doi.org/10.1111/ane.12393>
13. Dilli E, Halker R, Vargas B, Hentz J, Radam T, Rogers R, et al. Occipital nerve block for the short-term preventive treatment of migraine: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2015;35(11):959-68. <https://doi.org/10.1177/0333102414561872>
14. Rozen T. Cessation of hemiplegic migraine auras with greater occipital nerve blockade. *Headache.* 2007;47(6):917-9. PMID: 17578545
15. Yi X, Cook AJ, Hamill-Ruth RJ, Rowlingson JC. Cervicogenic headache in patients with presumed migraine: missed diagnosis or misdiagnosis? *J Pain.* 2005;6(10):700-3. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.04.005>
16. Sahai-Srivastava S, Subhani D. Adverse effect profile of lidocaine injections for occipital nerve block in occipital neuralgia. *J Headache Pain.* 2010;11(6):519-23. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0244-x>
17. Rozen TD. Non-hypothalamic cluster headache: the role of the greater occipital nerve in cluster headache pathogenesis. *J Headache Pain.* 2005;6(3):149-51. <https://doi.org/10.1007/s10194-005-0171-4>
18. Gaul C, Roguski J, Dresler T, Abbas H, Totzeck A, Görlinger K, Diener HC, Weber R. Efficacy and safety of a single occipital nerve blockade in episodic and chronic cluster headache: a prospective observational study. *Cephalalgia.* 2017;37(9):873-80. <https://doi.org/10.1177/0333102416654886>
19. Magnoux E. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia.* 2004;24(3):239. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2003.00659.x>
20. Peres MFP, Stiles MA, Siow HC, Rozen TD, Young WB, Silberstein SD. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia.* 2002;22(7):520-2. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00410.x>
21. Leinisch-Dahlke E, Jürgens T, Bogdahn U, Jakob W, May A. Greater occipital nerve block is ineffective in chronic tension type headache. *Cephalalgia.* 2005;25(9):704-8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00941.x>
22. Karadaş Ö, Özön AÖ, Özçelik F, Özge A. Greater occipital nerve block in the treatment of triptan-overuse headache: a randomized comparative study. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(4):426-33. <https://doi.org/10.1111/ane.12692>
23. Zhou L, Hud-Shakoor Z, Hennessey C, Ashkenazi A. Upper cervical facet joint and spinal rami blocks for the treatment of cervicogenic headache. *Headache.* 2010;50(4):657-63. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01623.x>
24. Naja ZM, El-Rajab M, Al-Tannir MA, Ziade FM, Tawfik OM. Occipital nerve blockade for cervicogenic headache: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Pain Pract.* 2006;6(2):89-95. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2006.00068.x>
25. Pingree MJ, Sole JS, O'Brien TG, Eldrige JS, Moeschler SM. Clinical efficacy of an ultrasound-guided greater occipital nerve block at the level of C2. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(1):99-104. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000513>
26. Lauretti GR, Corrêa SWRO, Mattos AL. Efficacy of the greater occipital nerve block for cervicogenic headache: comparing classical and subcompartmental techniques. *Pain Pract.* 2015;15(7):654-61. <https://doi.org/10.1111/papr.12228>
27. Vincent MB, Luna RA, Scanduzzi D, Novis SA. Greater occipital nerve blockade in cervicogenic headache. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998;56(4):720-5. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1998000500004>
28. Rothbart P. Unilateral headache with features of hemicrania continua and cervicogenic headache—a case report. *Headache.* 1992;32(9):459-60. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1992.hed3209459.x>
29. Naja ZM, El-Rajab M, Al-Tannir MA, Ziade FM, Tawfik OM. Repetitive occipital nerve blockade for cervicogenic headache: expanded case report of 47 adults. *Pain Pract.* 2006;6(4):278-84. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2006.00096.x>
30. Naja Z, Al-Tannir M, El-Rajab M, Ziade F, Baraka A. Nerve stimulator-guided occipital nerve blockade for postdural puncture headache. *Pain Pract.* 2009;9(1):51-8. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2008.00238.x>
31. Niraj G. Greater occipital nerve treatment in the management of chronic headache secondary to accidental dural puncture: a case report. *Headache.* 2018;58(7):1118-9. <https://doi.org/10.1111/head.13353>
32. Selekler M, Kutlu A, Dundar G. Orgasmic headache responsive to greater occipital nerve blockade. *Headache.* 2009;49(1):130-1. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01253.x>



33. Cooper W. Images from headache: resolution of trigeminal mediated nasal edema following greater occipital nerve blockade. *Headache*. 2008;48(2):278-9. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.01014.x>
34. Han DW, Koo BN, Chung WY, Park CS, Kim SY, Palmer PP, et al. Preoperative greater occipital nerve block in total thyroidectomy patients can reduce postoperative occipital headache and posterior neck pain. *Thyroid*. 2006;16(6):599-603. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.599>
35. Porta-Etessam J, Cuadrado ML, Galán L, Sampedro A, Valencia C. Temporal response to bupivacaine bilateral great occipital block in a patient with SUNCT syndrome. *J Headache Pain*. 2010;11(2):179. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0204-5>
36. Hecht JS. Occipital nerve blocks in postconcussive headaches: a retrospective review and report of ten patients. *J Head Trauma Rehabil*. 2004;19(1):58-71. <https://doi.org/10.1097/00001199-200401000-00006>
37. Kinney MA, Wilson JL, Carmichael SW, De Ruyter ML, Fulgham JR. Prolonged facial hypesthesia resulting from greater occipital nerve block. *Clin Anat*. 2003;16(4):362-5. <https://doi.org/10.1002/ca.10103>
38. Okuda Y, Matsumoto T, Shinohara M, Kitajima T, Kim P. Sudden unconsciousness during a lesser occipital nerve block in a patient with the occipital bone defect. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18(12):829-32. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2346.2001.01018.x>
39. Bogduk N, Marsland A. On the concept of third occipital headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(7):775-80. <https://doi.org/10.1136/jnnp.49.7.775>
40. Shields KG, Levy MJ, Goadsby PJ. Alopecia and cutaneous atrophy after greater occipital nerve infiltration with corticosteroid. *Neurology*. 2004;63(11):2193-4. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000145832.26051.3c>

# Infecção por COVID-19: influência nos níveis de hormônios reprodutivos masculinos

## COVID-19 infection: influence on male reproductive hormonal levels

 Rui Wanderley Mascarenhas-Júnior<sup>1</sup>  
 Camila Nascimento Braga Santos<sup>1</sup>  
 João Gabriel Silva Valença<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade do Estado do Pará – Belém (PA), Brasil.

<https://doi.org/10.5327/2965-0682-20234210>

### RESUMO

**OBJETIVO:** Analisar as repercussões da infecção pelo SARS-CoV-2 no sistema reprodutor masculino e suas possíveis sequelas. **MÉTODOS:** Foram utilizadas as bases de dados SciELO e PubMed, através dos seguintes descritores de saúde: "Coronavírus", "SARS-CoV-2", "Hipogonadismo", com filtros de língua inglesa ou portuguesa e os tipos de estudos coortes, estudos de caso-controle, revisões sistemáticas e ensaios clínicos, além de publicações dos últimos cinco anos. **RESULTADOS:** Foram analisados 13 estudos referentes ao assunto, sendo que seis relacionaram a infecção pelo SARS-CoV-2 com hipogonadismo. Dois estudos foram realizados através de experimentos em hamsters, e corroboraram a hipótese de queda da testosterona decorrente da infecção. Apenas um estudo não encontrou relação entre a COVID-19 e os níveis hormonais dos pacientes masculinos. **CONCLUSÃO:** Portanto, o impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 no sistema reprodutor masculino ainda apresenta evidências limitadas acerca de seus potenciais riscos e consequências. Os estudos revisados apresentam resultados mistos quanto aos efeitos da infecção pela COVID-19 no sistema reprodutor masculino. São necessárias, pois, mais pesquisas para entender totalmente o impacto da COVID-19 no sistema reprodutor masculino.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hipogonadismo. COVID-19. SARS-CoV-2.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to analyze the repercussions of SARS-CoV-2 infection on the male reproductive system and its possible sequelae. **METHODS:** The SciELO and PubMed databases were used with the following health descriptors: "coronavirus", "SARS-CoV-2", and "hypogonadism", with English or Portuguese language filters and types of studies, including cohorts, case-control studies, systematic reviews, and clinical trials, in addition to publications in the past 5 years. **RESULTS:** A total of 13 studies on the subject were analyzed, 6 of which related SARS-CoV-2 infection to hypogonadism. Two studies were conducted through experiments in hamsters and supported the hypothesis of a decrease in testosterone resulting from infection. Only one study did not find a relationship between COVID-19 and male patients' hormonal levels. **CONCLUSION:** The impact of SARS-CoV-2 infection on the male reproductive system still presents limited evidence regarding its potential risks and consequences. The reviewed studies present mixed results regarding the effects of COVID-19 infection on the male reproductive system. More research is necessary to fully understand the impact of COVID-19 on the male reproductive system.

**KEYWORDS:** Hypogonadism. COVID-19. SARS-CoV-2.

Data de submissão: 09/05/2023  
Data de aceite: 22/05/2023

**AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA**  
Rui Wanderley Mascarenhas-Júnior  
E-mail: rvmjr@ibest.com.br



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos de licença Creative Commons Atribuição 4.0.

## INTRODUÇÃO

A testosterona é produzida pelas células de Leydig nos testículos, através do estímulo gerado pelo LH (Hormônio Luteinizante), secretado pela hipófise. Reconhecida como principal hormônio sexual masculino, a testosterona age em vários órgãos, estando relacionada com o correto funcionamento de diversos sistemas do corpo humano. Dessa forma, baixos níveis de testosterona são um marcador de risco para mortalidade por todas as causas<sup>1</sup>. A deficiência de testosterona, traz consigo múltiplos sinais e sintomas, sendo relacionada com obesidade, disfunção erétil e sintomas depressivos<sup>2</sup>. Por outro lado, como um indicador de saúde em geral, níveis maiores de testosterona diminuem consideravelmente o risco de diabetes mellitus tipo 2 em homens<sup>3</sup>, e tem papel importante na manutenção da saúde cardiovascular<sup>4</sup>.

Dentre as etiologias para queda dos níveis de testosterona, a principal é o envelhecimento masculino, quando o número e função de suas células produtoras diminui, além de instalar-se uma hiporresponsividade do eixo hipotálamo-hipófise<sup>5</sup>. Já o hipogonadismo patológico pode advir de causas centrais, em que a origem está na hipófise ou hipotálamo, por defeitos genéticos ou tumores, ou de causas primárias, onde os testículos apresentam alguma disfunção, causada principalmente por fatores genéticos, traumas ou infecções<sup>6</sup>.

Em estado não inflamatório, os macrófagos interagem com as células de Leydig, participando ativamente do seu desenvolvimento, através da secreção de fatores de crescimento e diferenciação. Em contrapartida, quando os macrófagos estão ativados — como em casos de infecção — a função das células de Leydig é inibida<sup>7</sup>. Tal relação pode derivar da característica imunossupressora da testosterona, que impossibilitaria uma resposta imune ideal diante de alguma infecção<sup>8</sup>.

Em relação a infecções virais, em geral, a incidência e gravidade

em homens é tipicamente maior<sup>9</sup>. Na vigência dessas infecções, como hepatite B e A, e pelo vírus Epstein-Barr, ser do sexo masculino, e adulto, apresenta-se como fator de risco para desfechos mais desfavoráveis<sup>10,11</sup>.

No mês de dezembro de 2019, deflagrou-se na China, mais precisamente na cidade de Wuhan, o surgimento de uma grave infecção respiratória aguda que rapidamente se alastrou, impactando severamente o sistema de saúde global. O agente causador foi o vírus denominado de SARS-CoV-2, responsável pela doença então denominada COVID-19, a qual se deve a pandemia que atualmente acomete o mundo<sup>12</sup>.

Assim como outros agentes infecciosos, a infecção pelo SARS-CoV-2 também pode causar repercussões na produção de testosterona, devido à presença, nas células de Leydig, da ECA2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2), que possibilita a passagem do vírus para o meio intracelular, conseqüentemente facilitando sua perpetuação, e repercutindo em uma disfunção gonadal que pode impactar diretamente a qualidade de vida do paciente<sup>13</sup>.

O SARS-CoV-2 pode induzir danos por várias vias ao sistema reprodutor masculino, seja pela produção de citocinas ou por espécies reativas de oxigênio<sup>14</sup>. O vírus possui grande capacidade de penetração no tecido testicular, podendo haver estabelecimento local da infecção, que com isso produz IL-4 (Interleucina-4) em grande quantidade, dificultando a produção local de testosterona e podendo ocasionar decréscimo de seus níveis séricos<sup>15</sup>.

Os níveis séricos de prolactina e LH encontram-se aumentados em pacientes com COVID-19 quando comparados a pacientes não acometidos por essa doença. No entanto, os níveis séricos de FSH (hormônio folículo-estimulante) são pouco influenciados pelo SARS-CoV-2, e, ainda, a redução das taxas de testosterona dos pacientes teve relação direta com um tempo de internação

prolongado, e com uma menor taxa de saturação de oxigênio.

Em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, foi possível observar um aumento nos níveis séricos de LH (hormônio luteinizante) e um concomitante decréscimo nos níveis de testosterona, fato que representa uma relação LH-testosterona aumentada, situação que sugere hipogonadismo primário<sup>16</sup>.

Além disso, a COVID-19 também sofre influência da testosterona no seu curso de infecção, tendo uma relação direta com maior gravidade de infecção em pacientes que apresentam baixos níveis do hormônio. Isso ocorre pela associação entre menores taxas do hormônio sexual masculino e produção aumentada de citocinas inflamatórias<sup>17</sup>.

Sendo assim, a análise dos níveis de testosterona em pacientes acometidos pela COVID-19 mostra-se relevante à comunidade científica, tendo em vista a possibilidade de elucidação da interação entre esses fatores e a possibilidade de futura adoção de novas condutas em face do caso.

O presente estudo tem como objetivo geral analisar a relação entre os níveis hormonais masculinos e a infecção pelo SARS-CoV-2 e, como objetivo específico, relacionar os níveis hormonais com a gravidade do quadro apresentado pelos pacientes com COVID-19.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

Esta revisão foi conduzida usando as bases de dados SciELO e PubMed, através dos seguintes descritores de saúde: “Coronavírus”, “SARS-CoV-2”, “Hipogonadismo”.

### Análise de dados

A seleção dos artigos estudados ocorreu em dois estágios: a priori, os estudos foram identificados e triados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão nas bases de dados supracitadas. No segundo está-

gio, os estudos selecionados foram lidos e incluídos nesta revisão.

### Critérios de inclusão e exclusão

Os filtros utilizados para inclusão na pesquisa foram: língua inglesa ou português; tipo de estudo: coortes, estudos de caso-controle, revisões sistemáticas e ensaios clínicos; publicações dos últimos 5 anos.

Os critérios de exclusão adotados foram: relatos de caso e artigos não publicados em inglês ou português. Enquanto os critérios de inclusão foram: artigos contendo informações acerca da repercussão da infecção confirmada pelo SARS-CoV-2 no sistema reprodutor masculino.

### Riscos e benefícios

À comunidade científica, há o benefício de ampliar os conhecimentos acerca do tema proposto pela pesquisa e o fomento a novos estudos sobre esse tópico. Além disso, o presente estudo pode ser usado como base para construção de políticas públicas para o seguimento de pacientes que tenham sido infectados pelo SARS-CoV-2.

Como risco, há a possibilidade de divulgação de informações equivocadas e a má interpretação dos dados, eventos que serão evitados por constantes revisões dos próprios pesquisadores acerca da linha de interpretação de dados escolhida.

### REVISÃO DE LITERATURA

Os hormônios reprodutores, testosterona, estrogênio e progesterona, apesar de comumente divididos em masculinos e femininos, estão presentes em ambos os sexos, sendo produzidos principalmente nas gônadas, a despeito de haver produção em tecidos periféricos como cérebro, coração e pulmão<sup>18</sup>. Os níveis hormonais variam enormemente durante a vida do ser humano, chegando a altos títulos nas primeiras semanas de vida, a chamada “mini puberdade”, devido à alta exposição aos estrógenos maternos no útero, decrescendo em seguida, para então

atingir seus níveis máximos durante a idade reprodutiva<sup>19</sup>.

A testosterona, assim como os demais hormônios supracitados, é derivada do colesterol, convertido em pregnenolona nas mitocôndrias das células de Leydig, presentes nos testículos. Essa partícula sofrerá diversos processos enzimáticos até chegar à forma de testosterona, que será então liberada na circulação<sup>20</sup>.

Assim como os demais hormônios sexuais, a testosterona influencia a ação das células do sistema imune humano através de receptores específicos que promovem alterações nos padrões de secreção de citocinas. Dessa forma, a testosterona está relacionada com menor resposta imune inata, levando homens a piores desfechos por infecções virais em relação às mulheres<sup>9</sup>.

Em um estudo de coorte em que foram analisados 567 participantes, pacientes do sexo masculino, os quais estavam infectados pelo SARS-CoV-2 (50,5%), apresentavam níveis hormonais reduzidos de LH e testosterona, em comparação a controles sadios ( $p < 0,0001$ ). Ao se comparar fatores independentes de preditores de níveis de testosterona, como índice de massa corpórea, idade e infecção por SARS-CoV-2, a COVID-19 estava relacionada a um risco 6 vezes maior de hipogonadismo em relação aos outros preditores<sup>21</sup>.

Em consonância com os estudos supracitados, Lanser et al.<sup>22</sup>, entre 377 pacientes, demonstraram quadros de infecção pelo SARS-CoV-2 com maior gravidade em homens, em contraste com pacientes do sexo feminino, apresentando internações mais longas e maior risco de morte. No que se refere aos marcadores laboratoriais, pacientes masculinos apresentaram maior ativação imune, com maiores níveis de proteína C-reativa ( $p < 0,001$ ), interleucina 6 ( $p < 0,001$ ), pró-calcitonina ( $p < 0,001$ ), ferritina ( $p < 0,001$ ) e contagem de leucócitos ( $p = 0,003$ ). Já no que tange os parâmetros hormonais, a maioria dos pacientes (69%) tinha valores reduzidos de testoste-

rona na admissão ( $< 230$  ng/dl), sendo maior a prevalência de deficiência de testosterona em paciente com mais de 60 anos ( $p < 0,001$ ), entretanto as medidas de LH, FSH e estrogênio se encontravam dentro do limite da normalidade.

Os níveis hormonais pós-COVID-19 mostraram-se significativamente reduzidos, quando comparados aos níveis hormonais pré e pós-infecção, ao se analisar três grupos distintos de pacientes; houve também alteração na avaliação por meio do questionário IIEF (Índice Internacional de Disfunção Erétil), o qual se baseia na pontuação de 15 questões sobre os efeitos dos problemas eréteis no desempenho sexual ( $p < 0,001$ ). Ao ser equiparado com pacientes com idade mais avançada, a diferença pré e pós-infecção mostrou-se ainda mais significativa ( $p < 0,05$ ), somada a uma associação relevante entre o questionário IIEF e os níveis de testosterona mensurados<sup>23</sup>.

Em hamsters submetidos à inoculação intranasal do SARS-CoV-2, com diferentes quantidades de vírus, a contagem de espermatozoides no esperma, os níveis de testosterona ( $p < 0,01$ ) e inibina B ( $p < 0,05$ ) foram significativamente menores, quando comparados ao controle, infectados com o H1N1. Além da manutenção da deficiência hormonal ( $p < 0,01$ ), nos dias 42 e 120 pós-infecção, foram observados também diminuição do tamanho e peso dos testículos em 71,43% dos hamsters ( $p < 0,01$ ), apesar da infecção respiratória já ter sido resolvida. Ainda, 100% dos hamsters vacinados com duas doses intramusculares de vacina com vírus inteiro inativado, não apresentaram dano testicular<sup>24</sup>.

No Brasil, um estudo com animais também foi conduzido. Doze ratos da linhagem Lewis foram usados no estudo, onde sete deles receberam semanalmente, por quatro semanas consecutivas, uma injeção intramuscular com a proteína N do SARS-CoV-2 (grupo N), enquanto cinco deles foram submetidos ao

mesmo protocolo de injeções, porém apenas com uma solução tampão como conteúdo (grupo controle). Após o período de inoculação, todos os ratos passaram por uma laparotomia, onde sangue proveniente da aorta e amostras de tecidos do sistema reprodutor foram recolhidos.

Em relação à análise histológica, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, considerando inflamação e atrofia dos tecidos referentes a próstata, epidídimo, vesícula seminal e testículos ( $p > 0,05$ ), e no que diz respeito à contagem de espermatozoides, uma quantidade substancialmente maior foi encontrada no grupo N, com média de 9,2 comparado com média de 4,6 no grupo controle ( $p < 0,05$ ). No que se refere ao padrão hormonal encontrado, não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de LH ( $p > 0,05$ ), entretanto os níveis de testosterona foram consideravelmente menores no grupo N, média de 125,7 ng/dl, contrastando com a média de 309 ng/dl encontrada no grupo controle ( $p < 0,05$ )<sup>25</sup>.

Xu et al.<sup>26</sup>, em um estudo observacional, entretanto, não mostraram diferença nos níveis de testosterona ( $p = 0,964$ ), LH ( $p = 0,171$ ), FSH ( $p = 0,694$ ) e prolactina ( $p = 0,836$ ) entre grupos de paciente infectados com o SARS-CoV-2 e o grupo controle, internados devido outras condições que sabidamente não alteram quantitativamente os hormônios sexuais. Os pacientes foram divididos em grupos relacionados com a gravidade e duração da infecção, sem que nenhuma dessas variáveis demonstrasse influência sobre valor dos hormônios dosados, uma vez que todos os pacientes analisados mantiveram os níveis hormonais dentro do espectro de normalidade pela referência utilizada.

Um estudo desenvolvido na Turquia, após aprovação do Ministério de Saúde local, em que foram analisados 30 pacientes com diagnóstico confirmado ou suspeitado de COVID-19 com controle de 10 volun-

tários saudáveis, dividiu os participantes em três grupos:

Grupo 1: casos altamente suspeitos antes do tratamento;

Grupo 2: casos confirmados; e

Grupo 3: controle.

A média dos níveis de FSH, LH e testosterona entre todos os participantes do estudo estava dentro dos limites da normalidade, apesar de haver diferença entre o grupo controle e os pacientes com a infecção, sendo menor nos grupos 1 e 2. Além disso, foi analisado o sêmen dos participantes e realizado o teste de RT-PCR nas amostras, sendo que nenhuma teve resultado positivo; todos os parâmetros, exceto o morfológico, estavam normais em todos os grupos. A morfologia normal correspondia a 3% no grupo controle, e equivalia a 1,5 e 1% nos pacientes antes e após o tratamento ( $p = 0,006$ )<sup>27</sup>.

Em Wuhan, um estudo analisou os padrões hormonais de 119 pacientes do sexo masculino em idade reprodutiva com a infecção pelo SARS-CoV-2 estáveis clinicamente, confirmada por exame de RT-PCR em swabs nasais ou nível sérico de anticorpos (IgG e IgM); comparou com um grupo controle formado por 273 pacientes, com a mesma média de idade, escolhidos aleatoriamente no banco de dados do hospital, cujo objetivo inicial da medida de níveis hormonais não tinha relação com infecções. Entre os 119 pacientes com COVID-19, o uso de medicações como antibióticos e corticoides foi de 56,3% e 14,81%, respectivamente. Confrontados com o grupo controle, os resultados do grupo COVID-19 apresentaram níveis significativamente maiores de LH ( $p < 0,0001$ ) – não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos níveis de testosterona ( $p = 1,886$ ) e FSH ( $p = 5,585$ ) entre os grupos, porém a razão T/LH mostrou-se reduzida no grupo com COVID-19 ( $p < 0,001$ ). Além disso, o sêmen de 12 pacientes, dos quais apenas um ainda estava positivo para COVID-19 na data

da coleta (a média de tempo entre a doença e a coleta foi de 78,5 dias), foi testado para a presença do SARS-CoV-2 através da técnica RT-PCR e teve suas características analisadas. 8 pacientes (66,8%) apresentaram sêmen de parâmetros normais, enquanto 4 amostras (33,3%) demonstraram baixa mobilidade espermática. O SARS-CoV-2 não foi encontrado em nenhuma amostra de sêmen<sup>28</sup>.

Um estudo realizado pelo hospital da Universidade Tor Vergata, em Roma, no período de abril a maio de 2020, dividiu dois grupos baseados por seus respectivos desfechos: sobreviventes e não sobreviventes. No grupo de não sobreviventes foi observado um nível sérico de testosterona significativamente menor em relação aos sobreviventes (52,12 ng/dl x 140,31 ng/dl, respectivamente;  $p = 0,005$ ). Além disso, ao terem sido ajustados os possíveis fatores confundidores (idade, IMC, hipertensão, diabetes), foi observada uma expressiva relação inversamente proporcional no que se refere ao nível de testosterona total sérico e risco de óbito intra-hospitalar (OR 0,99, [IC] 0,98-0,99;  $p = 0,008$ )<sup>29</sup>.

## DISCUSSÃO

O estudo desenvolvido por Salonia et al. indica que os pacientes que buscaram atendimento médico devido à apresentação de quadro sintomático de COVID-19, apresentavam níveis de testosterona baixos já no momento de internação, e estavam associados a um pior desfecho clínico<sup>21</sup>. O estudo de Infante et al. seguiu o mesmo curso, o qual mesmo atenuando os fatores confundidores do estado clínico dos pacientes estudados, como idade e a presença de outras comorbidades, demonstrou níveis de testosterona severamente diminuídos no grupo de não sobreviventes<sup>29</sup>. Em consonância, Lanser et al. correlacionaram a redução da taxa de testosterona com uma ativação do sistema imune exacerbada, fato o qual associou-se a um prognóstico mais reservado. Além disso,



ao cerne da queda hormonal observada, pode estar associada a ação direta da infecção pelo SARS-CoV-2 e do estado inflamatório sistêmico gerado, o qual levaria a uma diminuição das gonadotrofinas<sup>22</sup>.

Conforme o exposto anteriormente, Karkin e Alma<sup>23</sup> sugeriram que a COVID-19 é causa direta de disfunção erétil em todos os grupos etários analisados, devido à diminuição acentuada de níveis séricos de testosterona no período pós-COVID. Foi também inferido que níveis altos desse hormônio durante a internação poderiam estar relacionados a um pior desfecho clínico, com maior necessidade de cuidados intensivos devido a uma maior expressão da enzima ECA 2 nesses pacientes, os tornando mais suscetíveis a prognósticos desfavoráveis. Ademais, é válido ressaltar que o estudo foi um dos primeiros a analisar esse tipo de relação clínica.

O hipogonadismo durante ou após a infecção pela COVID-19 foi constatado pela maioria dos estudos analisados, porém os níveis de FSH e LH, gonadotrofinas secretadas pela hipófise, variaram nos resultados dos diversos estudos. Salonia et al. apresentaram níveis de LH reduzidos, o que sugeriria alteração de todo o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas<sup>21</sup>, enquanto Lanser et al. e Carrasco et al. evidenciaram normalidade no LH sérico, apontando para um hipogonadismo primário<sup>22,25</sup>. Ma et al., corroborando com essa hipótese, mostraram níveis elevados de LH<sup>28</sup>.

Li et al., ao analisarem as repercussões da COVID-19 em hamsters, constataram que a infecção levaria a um dano testicular com consequente atrofia do órgão, conjuntura diretamente relacionada à alteração dos níveis hormonais. Foi demonstrada uma relação diretamente proporcional entre a dose da infecção pelo SARS-CoV-2 e o dano testicular, além de consequências ainda presentes no dia 120 pós-infecção, o que pode estar relacionado com

efeitos crônicos da COVID-19 no sistema reprodutor masculino<sup>24</sup>.

Carrasco et al., entretanto, não demonstraram diferenças significativas no que tange a alterações histológicas nos túbulos seminíferos e células de Leydig de ratos infectados com a proteína N do SARS-CoV-2 e o grupo controle, apesar de ter sido encontrada uma maior quantidade de espermatozoides no grupo N. Os níveis de testosterona foram significativamente menores no grupo infectado, enquanto nos de LH não foi observada diferença, indicando que o eixo endócrino não sofreu alterações e ratificando a hipótese de hipogonadismo primário<sup>25</sup>.

Em apenas um dos estudos considerados, não foram atestadas diferenças nos padrões hormonais de pacientes com COVID-19 confirmada. Xu et al. não verificaram relação entre os níveis de testosterona e a duração da infecção. Suas análises foram feitas em paciente no período de recuperação da doença, o que pode ter afetado os resultados, porém advoga contra sequelas da COVID-19 no sistema reprodutor masculino, como hipogonadismo e prejuízo à fertilidade.

Temiz et al.<sup>27</sup> e Ma et al.<sup>28</sup> testaram, em seus estudos, amostras de sêmen para a presença do vírus SARS-CoV-2, sendo todos os resultados negativos, o que pode indicar que a proteção pela barreira hematotesticular é eficiente nesse tipo de infecção. No estudo de Temiz et al.<sup>27</sup>, algumas das amostras foram coletadas antes do início do tratamento, fato que corrobora com a hipótese de que o vírus não consegue ultrapassar a barreira sanguínea nos testículos.

De todos os estudos verificados, o de Li et al. foi o único que utilizou em seu método vacinas de vírus inteiro inativado, demonstrando que 100% dos hamsters vacinados não sofreram danos testiculares, sugerindo grande eficácia do método de imunização contra a infecção causada pelo SARS-CoV-2<sup>24</sup>.

## CONCLUSÕES

Como uma questão de interesse recentemente deflagrada, o impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 no sistema reprodutor masculino ainda apresenta evidências limitadas acerca de seus potenciais riscos e consequências. Os estudos revisados apresentam resultados mistos quanto aos efeitos da infecção pela COVID-19 no sistema reprodutor masculino. Alguns estudos sugerem que a infecção pode causar danos testiculares e diminuição dos níveis de testosterona, o que pode levar a disfunção erétil e afetar a qualidade do sêmen. Além disso, baixos níveis de testosterona foram associados a um risco aumentado de desenvolver COVID-19 grave e mortalidade. No entanto, os estudos também apresentam limitações, incluindo amostras pequenas e falta de padronização em protocolos de análise de sêmen.

São necessárias, portanto, mais pesquisas para entender totalmente o impacto da COVID-19 no sistema reprodutor masculino. É importante observar que a gravidade dos sintomas da infecção pelo SARS-CoV-2 e o uso de medicamentos como esteroides também podem afetar potencialmente a saúde reprodutiva. Portanto, indivíduos que se recuperaram da COVID-19 ou estão atualmente infectados devem consultar seus profissionais de saúde em relação aos possíveis impactos em sua saúde reprodutiva.

## Conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflitos de interesse relacionados a publicação deste artigo.

## Financiamento

Nenhum.

## Contribuições dos autores

**RWMJ:** Supervisão, Validação.  
**CNBS:** Curadoria de dados, Conceituação, Escrita – primeira redação.  
**JGSV:** Curadoria de dados, Conceituação, Escrita – revisão e edição.

## REFERÊNCIAS

1. Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Clinical review: endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):3007-19. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1137>
2. Wu FCW. Testicular steroidogenesis and androgen use and abuse. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1992;6(2):373-403. [https://doi.org/10.1016/s0950-351x\(05\)80155-7](https://doi.org/10.1016/s0950-351x(05)80155-7)
3. Yao QM, Wang B, An XF, Zhang JA, Ding L. Testosterone level and risk of type 2 diabetes in men: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect*. 2018;7(1):220-31. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0253>
4. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):e000272. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000272>
5. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):589-98. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8201>
6. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):38. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0087-y>
7. Hales DB. Testicular macrophage modulation of Leydig cell steroidogenesis. *J Reprod Immunol*. 2002;57(1-2):3-18. [https://doi.org/10.1016/s0165-0378\(02\)00020-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0378(02)00020-7)
8. Tremellen K. Gut Endotoxin Leading to a Decline IN Gonadal function (GELDING) – a novel theory for the development of late onset hypogonadism in obese men. *Basic Clin Androl*. 2016;26:7. <https://doi.org/10.1186/s12610-016-0034-7>
9. Klein SL. Sex influences immune responses to viruses, and efficacy of prophylaxis and treatments for viral diseases. *Bioessays*. 2012;34(12):1050-9. <https://doi.org/10.1002/bies.201200099>
10. Chen CM., Chen SCC., Yang HY, Yang ST., Wang CM. Hospitalization and mortality due to hepatitis A in Taiwan: a 15-year nationwide cohort study. *J Viral Hepat*. 2016;23(11):940-5. <https://doi.org/10.1111/jvh.12564>
11. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology*. 2009;137(3):824-33. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.001>
12. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
13. Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G, Limoncin E, Colonnello E, Vena W, et al. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(2):223-31. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01350-1>
14. Okçelik S. COVID-19 pneumonia causes lower testosterone levels. *Andrologia*. 2021;53(1):e13909. <https://doi.org/10.1111/and.13909>
15. Sengupta P, Dutta S. Does SARS-CoV-2 infection cause sperm DNA fragmentation? Possible link with oxidative stress. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(5):405-6. <https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1787376>
16. Kadihasanoglu M, Aktas S, Yardimci E, Aral H, Kadioglu A. SARS-CoV-2 pneumonia affects male reproductive hormone levels: a prospective, cohort study. *J Sex Med*. 2021;18(2):256-64. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.11.007>
17. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M, Di Costanzo D, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in SARS-CoV-2 pneumonia patients. *Andrology*. 2021;9(1):88-98. <https://doi.org/10.1111/andr.12821>
18. Sathish V, Martin YN, Prakash YS. Sex steroid signaling: implications for lung diseases. *Pharmacol Ther*. 2015;150:94-108. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.01.007>
19. Kadel S, Kovats S. Sex hormones regulate innate immune cells and promote sex differences in respiratory virus infection. *Front Immunol*. 2018;9:1653. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01653>
20. Calixto IT, Prazeres TCMM. Uso da testosterona no envelhecimento masculino. *Rev Investig Bioméd São Luís*. 2018;10(3):227-36.
21. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Tassara M, Boeri L, et al. Severely low testosterone in males with COVID-19: a case-control study. *Andrology*. 2021;9(4):1043-52. <https://doi.org/10.1111/andr.12993>
22. Lanser L, Burkert FR, Thommes L, Egger A, Hoermann G, Kaser S, et al. Testosterone deficiency is a risk factor for severe COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:694083. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.694083>
23. Karkin K, Alma E. Erectile dysfunction and testosterone levels prior to COVID-19 disease: what is the relationship? *Arch Ital Urol Androl*. 2021;93(4):460-4. <https://doi.org/10.4081/aiua.2021.4.460>
24. Li C, Ye Z, Zhang AJX, Chan JFW, Song W, Liu F, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection by intranasal or intratesticular route induces testicular damage. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e974-90. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac142>
25. Carrasco CHL, Noda P, Barbosa AP, Silva EKVB, Bomfim CG, Fernandes BHV, et al. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein is associated with lower testosterone levels: an experimental study. *Front Physiol*. 2022;13:867444. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.867444>
26. Xu H, Wang Z, Feng C, Yu W, Chen Y, Zeng X, et al. Effects of SARS-CoV-2 infection on male sex-related hormones in recovering patients. *Andrology*. 2021;9(1):107-14. <https://doi.org/10.1111/andr.12942>
27. Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, Yazar RO, Celik C, Kucuk SH, et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: a cross-sectional, pilot study. *Andrologia*. 2021;53(2):e13912.
28. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Ye G, Mao Y, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93(1):456-62. <https://doi.org/10.1002/jmv.26259>
29. Infante M, Pieri M, Lupisella S, D'Amore L, Bernardini S, Fabbri A, et al. Low testosterone levels and high estradiol to testosterone ratio are associated with hyperinflammatory state and mortality in hospitalized men with COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(19):5889-903. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202110\\_26865](https://doi.org/10.26355/eurrev_202110_26865)