

Pesquisa Médica

EDIÇÃO 1



EP
EDITORA
PASTEUR

Pesquisa Médica

1ª EDIÇÃO

Trabalhos do 1º Congresso Acadêmico Médico SBC

Organizador do livro

Guilherme Barroso L. De Freitas

Organizadores do 1º CAMESBC

- Acsa Suellen de Moraes
- Camilla dos Santos Corrêa Vilela
- Nayara Borges Balestero
- Roberto Nogueira Santana
- Giulia Verotti do Prado de Souza
- Letícia Prado Malta

- Paula Cassa Pedrassi
- Luana Gomes Correia
- João Victor Falcão Batista
- Paloma Damasceno de Sousa
- Bruna Ribeiro Oliveira
- Nattalia Karoline Almeida Camara

2021 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaércio Aparecido de Oliveira
Dra. Aldenora Maria X Rodrigues
Bruna Milla Kaminski
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
Dr. Durinézio José de Almeida
Dr. Everton Dias D'Andréa
Dr. Fábio Solon Tajra
Francisco Tiago dos S Silva Júnior
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
Dr. Geison Eduardo Cambri
MSc. Guilherme Augusto G. Martins

Dr Guilherme Barroso L de Freitas
Dra. Hanan Khaled Sleiman
MSc. Juliane Cristina de A Paganini
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
Dra. Márcia Astrês Fernandes
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
Pesquisa Médica/ Guilherme Barroso Langoni de
Freitas- 2 ed. 1 vol - Irati: Pasteur, 2021.
1 livro digital; 77 p.; il.

Modo de acesso: Internet
<https://doi.org/10.29327/543818>
ISBN: 978-65-867-0065-7
1. Medicina 2. Pesquisa 3. Ciências da Saúde
I. Título.

CDD 610
CDU 601/618

Prefácio

O livro do Primeiro Congresso Acadêmico Médico de São Bernardo do Campo é uma coletânea de artigos publicados pelos autores que submeteram seus trabalhos científicos.

É com muita alegria que apresentamos a publicação em questão que carrega o mérito de todos os organizadores, banca avaliadora, orientadores, participantes do congresso e incentivadores desse projeto ambicioso que foi o I CAMESBC. Com ele desejamos fomentar mais ainda a produção científica no meio acadêmico e contribuir para a comunidade de pesquisadores brasileiros. Ademais, afirmar a medicina baseada em evidências como a única via para o desenvolvimento das premissas que envolvem a saúde humana.

Finalmente, gostaríamos de dedicá-lo a todo corpo discente e docente de medicina de São Bernardo do Campo e parabenizar a todos os envolvidos na formulação desse livro pela dedicação e competência em fazê-lo.

Organizadores

I CAMESBC

Sumário

Capítulo 01 - TRATAMENTO COM ACUPUNTURA NA DOR LOMBAR E PÉLVICA EM GESTANTES .. 01

Capítulo 2 - POSSÍVEL RELAÇÃO ENTRE COVID-19 E LINFOMA NÃO HODGKIN: UM PANORAMA LITERÁRIO .. 07

Capítulo 3 - MODIFICAÇÕES DE ORDEM ANATÔMICA GERADAS PELO PROCESSO NORMAL DE ENVELHECER .. 12

Capítulo 4 - O PAPEL DA FARMACOGENÉTICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOR CRÔNICA .. 17

Capítulo 5 - ACOMETIMENTO DA FUNÇÃO RENAL E ANEMIA EM PACIENTES PORTADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA .. 23

Capítulo 6 - RESISTÊNCIA BACTERIANA ASSOCIADA AO USO DA AZITROMICINA EM PACIENTES COM COVID-19 .. 30

Capítulo 7 - RELATO DE CASO: ANTIBIOTICOTERAPIA EM SIBO EM PACIENTE PÓS COLECTOMIA .. 35

Capítulo 8 - AUTOPERCEPÇÃO DE SAÚDE EM IDOSOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO CONSERVADOR E HEMODIÁLISE .. 42

Capítulo 9 - EFEITOS HORMONAIS RELACIONADOS À INGESTÃO ALIMENTAR .. 49

Capítulo 10 - EXTERIORIZAÇÃO DE IMPLANTE SUBDÉRMICO LIBERADOR DE ETONOGESTREL: UM RELATO DE CASO .. 53

Capítulo 11 - MICROBIOTA INTESTINAL E RISCO CARDIOMETABÓLICO .. 58

Capítulo 12 - ANÁLISE DA INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EM ADULTOS JOVENS .. 68

Capítulo 1

TRATAMENTO COM ACUPUNTURA NA DOR LOMBAR E PÉLVICA EM GESTANTES

João Victor Falcão Batista¹

Karimi Mohamed El Bacha¹

Giulia Verotti Do Prado De Souza¹

Nayara Borges Bolestero¹

Thatila Marcello Rodrigues²

¹Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho São Bernardo do Campo.

²Docente – Departamento de Medicina da Universidade Nove de Julho São Bernardo do Campo.

Palavras-chave: Acupuntura; Dor lombar; Gravidez.

INTRODUÇÃO

Durante o período de gestação, as mulheres enfrentam inúmeras mudanças anatômicas e fisiológicas. O aumento do peso e da circunferência abdominal, em conjunto com alterações hormonais e corporais, é capaz de modificar os ligamentos e músculos, resultando em alterações no sistema musculoesquelético e uma consequente dor lombar (DL) e/ou na cintura pélvica (DCP). Em um cenário em que tratamentos farmacológicos são restritos, devido ao risco que muitos medicamentos trazem para o desenvolvimento do feto, a acupuntura é uma opção terapêutica não farmacológica capaz de reduzir a DL em gestantes.

Segundo KOUKOULITHRAS *et al*, 2021, 53,7% das mulheres sofrem de DL e DCP durante a gestação, com aumento da intensidade durante o terceiro semestre de gravidez. A dor crônica pode causar alterações na vida diária das portadoras, distúrbios no sono, além de prejuízos econômicos e funcionais que podem prejudicar a experiência da gestação. Mesmo sendo descrita desde a antiguidade por muitos cientistas, como Hipócrates, a DL e DCP durante a gravidez ainda não possui fisiopatologia completamente explicada, sendo considerada de etiologia multifatorial.

Como forma de amenizar o desconforto gerado pela DL e DCP, a acupuntura, técnica milenar tradicional chinesa, consiste no estímulo, sedativo ou estimulante, em pontos específicos da superfície corpórea por meio da inserção de finas agulhas, semente ou acupressão. Por ser uma terapia não farmacológica, não apresenta riscos para o desenvol-

vimento fetal, revelando-se assim uma grande aliada contra a dor para essas mulheres.

Tendo em vista a alta incidência de DL e DCP em mulheres gestantes e, em alguns casos, a persistência da algia após esse quadro, a presente revisão busca analisar a eficácia da acupuntura como terapia não farmacológica segura no combate da DL e DCP.

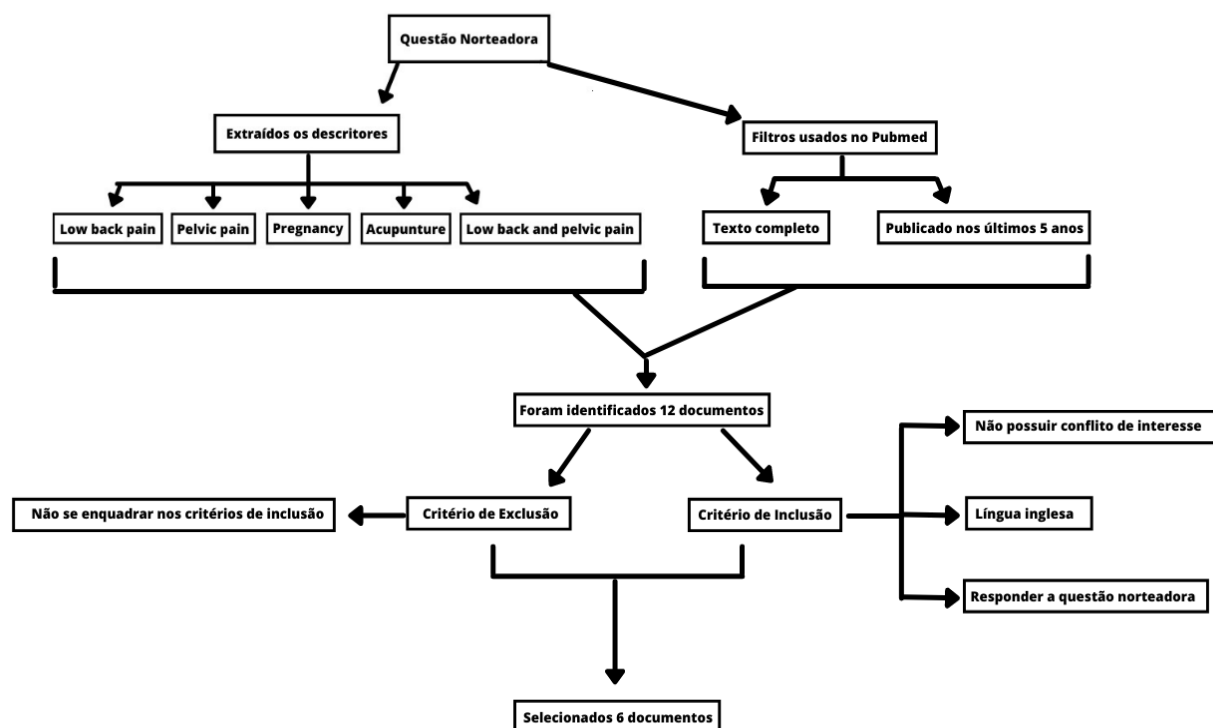
MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de fevereiro a março de 2021, por meio de pesquisa na base de dados: PubMed. Foi elaborada uma questão norteadora para guiar o estudo “Quais as evidências científicas disponíveis na literatura sobre os efeitos da acupuntura no tratamento das dores lombar e pélvica em gestantes?”. A partir dela, foram extraídos os descritores “low back pain”, “pelvic pain”, “pregnancy”, “acupuncture” e “low back and pelvic pain”, pesquisados na base de dados PubMed. Os filtros de pesquisa foram: período dos últimos cinco anos (de fevereiro de 2016 a fevereiro de 2021) e texto completo. A plataforma identificou 12 documentos que preenchiam estes quesitos, que posteriormente foram à uma nova seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em língua inglesa que respondiam a questão norteadora do estudo e não possuísem conflito de interesse. Já os critérios de exclusão foram artigos que não atendiam aos de inclusão.

Após aplicar os critérios, restaram 6 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em quadro de forma descritiva.

Figura 1.1 Fluxograma dos passos realizados para seleção dos artigos



RESULTADOS E DISCUSSÃO

As dores lombar e da cintura pélvica são queixas muito comuns entre as mulheres grávidas, sendo progressivas durante a gravidez. Em estudos na Europa, Américas e Ásia, 40–70% das mulheres grávidas relataram dores lombar e pélvica na gravidez, com metade ou mais dessas relatando deficiências no funcionamento diário. Para minimizar tais sintomas, grávidas de todo o mundo têm recorrido a várias terapias de medicina complementar e integrativa devido, sobretudo, ao fato de serem menos invasivas e por trazerem mínimos riscos para o desenvolvimento fetal. Um exemplo muito procurado é a acupuntura. A fim de reunir dados acerca do uso dessas medicinas, Hughes *et al.* (2018) por meio de uma pesquisa online sobre medicinas alternativas utilizadas por mulheres grávidas no Reino Unido obteve os seguintes resultados: das 191 mulheres que completaram a pes-

quisa, 70% experimentaram dores lombar e da cintura pélvica com duração de mais de uma semana. Mais da metade das mulheres que procuraram tratamento de um clínico geral ou fisioterapeuta ficaram insatisfeitas. Um quarto das participantes usou medicinas complementares e alternativas durante a gravidez, sendo as mais populares: aromaterapia (21%), acupuntura (21%) e reflexologia (15%). Desse grupo, 85% relataram que são métodos úteis para aliviar os sintomas.

Além deste, VAS *et al.* (2019) propôs um ensaio multicêntrico e randomizado com a participação de 220 mulheres. A amostra foi dividida em outros 4 grupos de 55 mulheres, cada um. Durante 2 semanas, cada grupo recebeu diferentes intervenções, sendo estas avaliadas em 4 momentos: após 1 semana, ao final do tratamento, 3 meses após o parto e 1 ano depois. A seguir estão listados quais são os grupos e os tratamentos realizados, no **Quadro 1.1:**

Quadro 1.1 Grupos de tratamento.

VEAc	NSEAc	PEAc	SOC
Acupuntura de ouvido verdadeira	Acupuntura auditiva não específica e cuidados obstétricos	Acupuntura de ouvido placebo e cuidados obstétricos	Cuidados obstétricos (Paracetamol e alongamento muscular)

Ao final do estudo observou-se que o grupo SOC obteve 13,3% de melhora clínica da dor, contra 80% no grupo VEAc ao final do tratamento. Além disso, houve também diferenças significativas no questionário de incapacidade RMDQ (Roland Morris Disability Questionnaire). Como limitações do estudo destaca-se que o grupo de mulheres designadas aos cuidados obstétricos apenas pudessem desenvolver um sentimento de decepção em relação à expectativa criada pela técnica de acupuntura.

Outro estudo, de Soliday *et al.* (2018), através de um estudo observacional em um hospital na Nova Zelândia realizado entre os anos de 2015-2016, relatou que das 81 mulheres participantes, cerca de 80% apresentaram redução clinicamente significativa da dor após tratamento semanal com acupuntura. O resultado deste estudo observacional apoia os resultados dos ensaios clínicos existentes, indicando os benefícios da acupuntura na redução dos sintomas da dor lombar e pélvica. Uma limitação desta revisão foi o pequeno número de ensaios clínicos realizados nos últimos 5 anos que puderam ser selecionados, dessa forma, algumas revisões foram selecionadas a fim de deixar o estudo mais completo.

Krabbe, Buchberger *et al.* (2018), por meio de uma revisão sistemática baseada em artigos publicados entre 1980 e 2017, con-

cluiu que existem poucas evidências sólidas sustentando o uso da acupuntura em grávidas. Somado a isso, Koukoulithras *et al* por meio de uma meta análise demonstrou que a acupuntura diminui a intensidade da dor lombar, porém em comparação com os tratamentos típicos, não houve diferenças estatisticamente significantes. Além da acupuntura, manipulação, fita Kinesio, estimulação nervosa transcutânea e exercícios de relaxamento muscular também foram incluídos na revisão, sendo os dois últimos mais eficazes.

Em conflito com esse resultado, Bergamo *et al.* (2018), concluiu que a acupuntura pode ser considerada como opção terapêutica para aliviar a dor durante a gravidez e trabalho de parto. Entretanto, não foram encontradas evidências que sustentem seu uso para induzir parto, melhorar o sono, controlar náusea e infecções urinárias. Por fim, o **Quadro 1.2** sintetiza os principais resultados de cada artigo utilizado:

Quadro 1.2 Grupos de tratamento

Citação	Tipo de estudo	Principal resultado
VAS <i>et al</i> , 2019	Ensaio multicêntrico e randomizado	Acupuntura foi 9 vezes mais eficaz que medicamento e alongamento após tratamento de 2 semanas e 11 vezes após 1 ano.
KRABBE, BUCHBERGER <i>et al</i> , 2018.	Artigo de revisão	Limitadas evidências sustentando o uso da acupuntura.
BERGAMO <i>et al</i> , 2018.	Artigo de revisão	Considera a acupuntura como opção para aliviar a dor nas costas e da cintura pélvica durante a gravidez.
HUGHES <i>et al</i> , 2018.	Pesquisa Clínica	78% das mulheres entrevistadas classificaram a acupuntura como útil ou muito útil.
KOUKOULITHRAS <i>et al</i> , 2021	Artigo de revisão	A acupuntura diminui a intensidade da dor lombar, porém em comparação com os tratamentos típicos, não houve diferenças estatisticamente significantes.
SOLIDAY <i>et al</i> , 2018	Estudo Observacional	72-89% das gestantes apresentaram redução clinicamente significativa da dor após tratamento semanal com acupuntura.

CONCLUSÃO

Tendo em vista as informações apresentadas acima, o uso de acupuntura para tratamento das dores lombar e da cintura pélvica em mulheres grávidas apresentou-se como uma possível estratégia terapêutica. Todavia, percebe-se que existem poucos estudos recentes sobre o assunto. Além disso, nota-se uma

heterogeneidade dos estudos experimentais, o que impossibilita uma comparação mais homogênea dos dados obtidos. Dessa forma, fazem-se necessários estudos mais aprofundados sobre a temática para que assim possamos confirmar a efetividade da acupuntura no tratamento de dor lombar e/ou da cintura pélvica em gestantes, especialmente com a população brasileira.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

BERGAMO, T.R. *et al.* Findings and methodological quality of systematic reviews focusing on acupuncture for pregnancy-related acute conditions. *Acupuncture in medicine: J British Med Acupunct Soc*, v. 36, p.146, 2018.

BUCHBERGER, B. *et al.* Avaliação da acupuntura ambulatorial para alívio das condições relacionadas à gravidez. *Revista internacional de ginecologia e obstetrícia: órgão oficial da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia* v. 141, p. 151, 2018.

HUGHES, C.M. *et al.* O uso de medicina complementar e alternativa (CAM) para dor lombar e / ou cintura pélvica relacionada à gravidez: uma pesquisa online. *Complement Ther Clin Pract*, v.31, p. 379, 2018.

KOUKOULITHRAS I. *et al.* A eficácia das intervenções não farmacêuticas sobre dor lombar relacionada à gravidez: uma revisão sistemática e meta-análise. *Cureus*, v.13, p. 13011, 2021.

SOLIDAY E, B.D. *et al.* Tratar Dor na Gravidez com Acupuntura: Resultados do Estudo Observacional de uma Clínica Gratuita na Nova Zelândia. *J Acupunct Meridian Stud*, v.11, p.25, 2018.

VAS, J. *et al.* Efeito da acupuntura do ouvido na dor relacionada à gravidez na parte inferior das costas e na cintura pélvica posterior: Um ensaio clínico randomizado multicêntrico. *Acta obstetrícia et ginecica Scandinavica* v. 98, p.1307,2019.

Capítulo 2

POSSIVEL RELAÇÃO ENTRE COVID-19 E LINFOMA NÃO HODGKIN: UM PANORAMA LITERÁRIO

Juliana Rea Da Cruz¹

Nadua Apostólico²

Geovanna Nogueira Barreto³

Leticia Dos Reis Gagliardi⁴

Regiane Dos Santos Feliciano⁵

1Discente – Medicina Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro.

2Discente – Medicina Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro.

3Discente – Medicina Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro.

4Discente – Medicina Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro.

5Docente – Medicina Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro.

Palavras-chave: SarsCov-2; Linfoma não Hodgkin; Resposta Imune.

INTRODUÇÃO

Pneumonias de origens desconhecidas passaram a ser relatadas em meados de dezembro de 2019, em hospitais em Wuhan, na China. Rapidamente o vírus se espalhou por mais de 200 países. Após análises iniciais, foi evidenciado o sequenciamento genômico de amostras do trato respiratório, sendo identificada uma variante do coronavírus chamada cientificamente de Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus do tipo 2 (SARS-Cov-2), reconhecida como pandemia pela Organização Mundial da Saúde já no início de 2020 e nomeada como coronavírus doença 2019 (COVID-19) (ZHOU, *et al* 2020). Estudos recentes mostram que em pacientes infectados pelo vírus, os desfechos graves são encontrados e tal gravidade pode ser atribuída à presença de comorbidades secundárias previamente instaladas, tais como a hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares e diabetes, sendo destacadas como potenciais fatores de risco. Também pode-se evidenciar que estes pacientes quando submetidos a análise sérica observou-se níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias (GAO, *et al* 2020).

O entendimento da patogênese do SARS-Cov-2 continua crescente por se tratar de uma calamidade da Saúde Pública a nível global. Porém, estudos apontam que o papel do sistema imunológico ainda permanece impreciso. Acredita-se que os grupos de maior risco são idosos (com mais de 60 anos) portadores de doenças crônicas e principalmente imunocomprometidos (MOORE, 2020; SCHUCHMANN, 2020).

Em termos de letalidade o COVID-19 apresenta maior taxa de transmissibilidade e causa impacto direto em números absolutos

sobre a taxa de mortalidade, somado a isto o fato de não apresentar imunidade previamente adquirida (OMS, 2020; WIERSINGA, *et al*, 2020).

O linfoma não Hodgkin (LNH), neoplasia hematológica de células linfóides, corresponde a cerca de 3% das neoplasias malignas de tal tecido, sendo três vezes mais comum do que o Linfoma de Hodgkin (LH). O processo patológico normalmente acomete células B, e sabe-se que até 50% dos casos apresentam lesão torácica e extra nodal, correspondendo a nona e sétima causa de óbitos no território americano no sexo masculino e feminino, respectivamente (ARAÚJO, *et al* 2020). Sobre sua etiologia multifatorial, a exposição ambiental, a hereditariedade, o uso de drogas imunossupressoras e agentes infecciosos, como o Vírus da Imuno-deficiência Adquirida (HIV) e o Epstein Barr (EBV) são fatores que acarretam o LNH, que tem mostrado uma incidência crescente nas últimas décadas (Araújo, *et al* 2020).

O tipo mais frequente de linfoma é o difuso de grandes células B, seguido pelo linfoma folicular (ARAÚJO, *et al* 2020). A gravidade da doença varia de acordo com o tipo de célula envolvida, progressão da atividade tumoral e resposta imune do enfermo. Além dos mecanismos já conhecidos na diferenciação celular responsáveis pelo avanço da doença, estudos têm associado a importância do microambiente tumoral a partir de células do hospedeiro e a presença de coinfeções para o desfecho da doença (ARAÚJO, *et al* 2020; BUCKNER, *et al* 2012).

O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento bibliográfico atualizado sobre a possível relação existente entre a infecção causada por SARSCov-2 e a remissão do Linfoma não Hodgkin, apontando os principais

textos publicados e buscando correlacionar os dados que fortaleçam tais achados.

MÉTODO

Estratégias de busca

Os dados apresentados neste estudo foram obtidos através de busca eletrônica nas bases de dados LILACS, SciElo e PubMed, nas línguas inglesa e portuguesa, no período entre dezembro de 2019 a março de 2021. Foram incluídos estudos originais, publicados em periódicos indexados relevantes para população científica, onde o conteúdo abordado estivesse relacionado COVID-19 e pacientes portadores de Linfoma do tipo não-Hodgkin. Os descritores, previamente consultados no DeCs (Descritores em ciências da saúde) e *Mesh Terms*, foram: COVID-19, Linfoma não Hodgkin (Lymphoma, Non-Hodgkin), Hospedeiro Imunocomprometido (Immunocompromised Host), Anticorpos (Antibodies), Neoplasias Hematológicas (Hematologic Neoplasms).

Foram excluídos desta revisão os estudos realizados na população sem doença hematológica, que não abordassem Linfoma do tipo não-Hodgkin associado ao COVID-19. Também foram excluídos editoriais de revista, artigos publicados em periódicos não indexados, cartas ao editor e capítulos de livro.

Seleção de estudos

Após a busca de manuscritos nos bancos de dados supracitados, foi realizada a leitura individual de todos os títulos e resumos dos artigos encontrados. Após essa leitura, foi acrescentado aos resultados somente os estudos que atendiam aos critérios de inclusão no qual passaram por leitura integral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De 47 artigos consultados, 11 estudos atendiam os critérios de inclusão, compondo assim o levantamento bibliográfico que contempla o objetivo desta revisão. De acordo com um estudo britânico acerca da fisiopatologia do COVID-19 sabe-se que a infecção viral desencadeia uma reação imune bifásica, que compreende a resposta imune inata e adaptativa, sendo essa, responsável pelo prejuízo da linfopoiese e aumento da apoptose em linfócitos (WIERSINGA, *et al* 2020). O mesmo estudo elucida as complicações raras entre os pacientes graves, as quais incluem superativação de citocinas, e a síndrome hemafagocítica secundária, o que é de relevante importância para pessoas com câncer, visto que desencadeia um estado hiperinflamatório.

Frente a isso, Frater e colaboradores discorrem a respeito das alterações clínicas e laboratoriais da doença, sendo os achados mais frequentes: Linfopenia (26% dos pacientes) decorrente da super resposta imune ao vírus, sendo uma característica comum vista em pacientes que foram a óbito (FRATER, *et al* 2020). A leucocitose, apesar de ser observada na minoria dos pacientes (11,4%), foi associada a quadros graves. A neutrofilia, por vezes expressa por neutrófilos CD64 pode ser resultante do estado hiperinflamatório que geralmente antecede o aumento de linfócitos reativos e compreende um importante marcador inflamatório. O risco de doença grave foi relacionado a trombocitopenia sendo relatada em cerca de 55% dos casos (Moore, *et al* 2020; Frater, *et al* 2020). Já o tempo de protrombina (PT), além de ser um indicador de gravidade, também foi notado como fator prognóstico do COVID-19, visto que a alteração das vias de coagulação extrínseca e via comum foram observadas em pacientes

que foram a óbito. Ainda em relação a tais vias, os níveis de fibrinogênio e antitrombina foram significativamente reduzidos, enquanto o D-dímero e fatores de aglutinação são significativamente elevados, o que sugere uma ativação da coagulação comum, de forma desregulada (MOORE, *et al* 2020).

Um estudo de caso Americano desenvolvido pelo Departamento de Medicina do Hospital Norwalk, CT relata o caso de um paciente imunocomprometido, com história de linfoma não-Hodgkin e coinfeção persistente grave por COVID-19 que obteve resposta satisfatória em relação à doença preexistente (MOORE, *et al* 2020). Corroborando com esse estudo, Buckner e colaboradores explicam que a localização do tumor pode afetar diretamente a regressão tumoral, já que na maioria dos casos que foram descritos sobre remissão espontânea trata-se de pacientes com lesões extranodais (BUCKNER, *et al* 2020).

Os autores também citaram possíveis vias que explicam o que pode alavancar esse retrocesso das lesões, embora sejam apenas hipóteses, são elas: modulação da resposta imunológica, resposta antitumoral desencadeada por uma infecção, resposta cruzada, ativação das células natural killers (NK) e ruptura física do microambiente tumoral (BUCKNER, *et al* 2020).

Acerca do mecanismo que resultou em tal resposta, acredita-se que a modulação da resposta imunológica é a causa mais provável para a regressão do LNH. As biópsias que foram realizadas nos pacientes que apresentaram involução tumoral revelou fibrose e infiltração por linfócitos TCD8 + no sítio da lesão. Outro estudo de regressão tumoral em um paciente após pneumonia e colite por *C. difficile* considerou que a resposta antitumoral desencadeada por uma infecção pode acarretar a morte das células tumorais pela ação de bac-

térias ou vírus (Buckner, *et al* 2020). Ainda, estudos recentes, demonstram que a resposta cruzada é considerada outro possível mecanismo, já que nela as células T específicas de patógenos que apresentam antígenos tumorais se ligam às moléculas do antígeno leucocitário humano (HLA), em um processo semelhante a alorreatividade das células TCD8+ (BURROWS, *et al* 1997; D'ORSOGNA, *et al* 2009). O processo de ativação das células NK pode ocorrer através do reconhecimento de uma ou mais citocinas inflamatórias que são produzidas como resposta de alguma infecção que acomete o corpo humano. A última das vias, citadas anteriormente, é uma resposta desencadeada pela ruptura física do microambiente tumoral, como acontece por uma biópsia que rompe a barreira do tumor e ativa então o sistema imunológico, que acaba atacando as células malignas (BUCKNER, *et al* 2020).

CONCLUSÃO

O conhecimento acerca do COVID-19, apesar de ainda não ser totalmente compreendido, tem evoluído no que diz respeito a resposta imunológica, marcadores hematológicos de gravidade e possíveis complicações. Em relação a coinfeções e doenças prévias, são necessários mais estudos para elucidar as respostas imunológicas e características inflamatórias de Infecção por SARS-CoV-2, no entanto, a principal hipótese que explica o retrocesso tumoral em casos de linfoma não-Hodgkin é a modulação da resposta imunológica desencadeada por uma infecção, neste caso, infecção pelo COVID-19, gerando uma resposta antitumoral, responsável pela regressão do LNH. Para confirmar a veracidade de tal hipótese mais estudos devem ser realizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO LH, Victorino AP, Melo AC, *et al.* Linfoma Não-Hodgkin de Alto Grau - Revisão da Literatura. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 54, p. 175, 2008.

BUCKNER TW, Dunphy C, Fedoriw YD, *et al.* Complete spontaneous remission of diffuse large B-cell lymphoma of the maxillary sinus after concurrent infections. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, v. 12, p. 455, 2012.

BURROWS SR, Silins SL, Khanna R, *et al.* Cross-reactive memory T cells for Epstein-Barr virus augment the alloresponse to common human leukocyte antigens: degenerate recognition of major histocompatibility complex-bound peptide by T cells and its role in alloreactivity. Eur J Immunol, v. 27, p. 1726, 1997.

D'ORSOGNA LJ, Amir AL, Zoet YM, *et al.* New tools to monitor the impact of viral infection on the alloreactive T-cell repertoire. Tissue Antigens, v. 74, p. 290, 2009.

FRATER JL, Zini G, d'Onofrio G, *et al.* COVID-19 and the clinical hematology laboratory. Int J Lab Hematol, v. 42, p. 11, 2020.

GAO Z, Xu Y, Sun C *et al.* A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. J Microbiol Immunol Infect, 2020.

MOORE JL, Ganapathiraju PV, Kurtz CP, *et al.* A 63-Year-Old Woman with a History of Non-Hodgkin Lymphoma with Persistent SARS-CoV-2 Infection Who Was Seronegative and Treated with Convalescent Plasma. Am J Case Rep, v.3, p.21, 2020.

SCHUCHMANN AZ, Schnorrenberger BL, a Chiquetti ME, *et al.* Isolamento social vertical X Isolamento social horizontal: os dilemas sanitários e sociais no enfrentamento da pandemia de COVID-19. Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 3, p.3556, 2020.

Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, *et al.* Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020 Aug 25;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.

World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report 92. Geneva: Word Health Organization, 2020d. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200421-sitrep-92-covid-19.pdf?sfvrsn=38e6b06d_6. Acesso em 02 de Março de 2021.

ZHOU P, Yang X, Wang X *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Rev Nature, v. 579, p. 270, 2020.

Capítulo 3

MODIFICAÇÕES DE ORDEM ANATÔMICA GERADAS PELO PROCESSO NORMAL DE ENVELHECER

Luiz Fernando Cordeiro Souza¹

Henrique Agostinho Caetano Casarin¹

Cecília Martins Gomes¹

Gabriela Lino Lopes¹

Luane Tavares De Oliveira¹

Renne Raimundo Peixoto²

¹Discente – Medicina na Universidade de Rio Verde Campus Goianésia.

²Docente – Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde Campus Goianésia.

INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento é um fenômeno natural e universal que inicia com a concepção e sofre progressões morfológicas, funcionais, bioquímicas e psicossociais que irão determinar a capacidade de adaptação deste indivíduo ao meio ambiente. Em idosos, o envelhecimento é caracterizado por diversas alterações anatômicas e fisiológicas que ocasionam aumento da vulnerabilidade, propiciando maior desenvolvimento de patologias e comprometimentos funcionais no indivíduo (DANTAS; SANTOS, 2017).

O ato de envelhecer está relacionado a interações entre aspectos intrínsecos - caracterizado pelo meio fisiológico - e extrínsecos - que dizem respeito ao meio ambiente, estilo de vida e condições sociais (DANTAS; SANTOS, 2017). Assim, é possível compreender a heterogeneidade deste processo, que pode afetar o idoso sob diferentes perspectivas, sejam biológicas, psicológicas ou sociais (BIASUS, 2016).

Neste viés, é importante ressaltar duas definições inerentes ao ato de envelhecer: senescência que é caracterizada como processo de envelhecimento natural, em que ocorrem alterações fisiológicas e estruturais, às quais o idoso convive harmonicamente; e senilidade que evidencia a união entre os fenômenos senescentes e processos patológicos, ocasionando modificações em consequência de doenças crônicas (CONSTANTINO *et al.*, 2019). Portanto, compreende-se que ao envelhecer, o idoso passa por alterações naturais -morfológicas e fisiológicas- que irão influenciar na sua qualidade de vida e patológicas -com elevada prevalência de doenças crônicas- que são

responsáveis pelo declínio da capacidade funcional (CIOSAK *et al.*, 2011).

Desse modo, é de fundamental importância compreender as frequentes alterações anatômicas decorrentes do processo de envelhecimento, a fim de diferenciar os efeitos da senescência e alterações ocasionadas por afecções. Assim, dentre as principais alterações do processo natural de envelhecimento, cabe salientar o declínio funcional dos sistemas cardiovascular, osteomioarticular e nervoso (CONSTANTINO *et al.*, 2019).

Diante do apresentado, este estudo tem como objetivo compreender as modificações anatômicas e morfofuncionais em idosos, decorrentes do processo de envelhecimento.

MÉTODO

Este capítulo foi desenvolvido a partir de uma revisão da literatura em livros e artigos nas principais plataformas de buscas utilizadas no meio científico, sendo elas LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed (Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e Scielo (Scientific Electronic Library Online). O levantamento das bibliografias bases foi feito utilizando-se o seguinte descritor: modificações anatômicas ou morfológicas no período da senescência ou de envelhecimento, sendo os descritores pesquisados tanto em português quanto inglês. A busca foi feita de forma singular, sem que houvesse o cruzamento de descritores por operadores booleanos. Dentre os artigos e livros encontrados, foram selecionados aqueles escritos na Língua Portuguesa e na Língua Inglesa e restringindo-se aos publicados nos últimos 10 anos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A senescência é um processo natural, em que diversas alterações morfológicas, bioquímicas, psicológicas e funcionais acometem o indivíduo, tornando-o mais propenso a desenvolver patologias. De acordo com o estatuto do idoso, são consideradas idosas todas as pessoas com idade igual ou superior a 60 anos. Atualmente, esse público representa cerca de 9% da população brasileira, e seu aumento está relacionado à diminuição da mortalidade e fertilidade e aos avanços da medicina que por sua vez proporcionam maior expectativa de vida.

Em 2011 havia 23,5 milhões de pessoas com 60 anos ou mais, passando de 9,0% em 2001

para 12,1% em 2011, aumento de 34,4%. Vale ressaltar que o grupo com 80 anos ou mais chegou, em 2011, a 1,7% da população, com aproximadamente 3.319.000 pessoas (FALEIROS, 2014). Durante o envelhecimento ocorrem algumas modificações na anatomia e fisiologia do organismo. Essas alterações são relatadas nos sistemas em geral, como a alteração da espessura dos vasos, diminuição da superfície dos alvéolos, alteração do epitélio do esôfago ocasionando refluxo do ácido gástrico, diminuição do peso e do volume do cérebro, e outros. Porém, nota-se que os sistemas esquelético, muscular e o sistema articular são os mais afetados, como mostra a **Tabela 3.1**.

Tabela 3.1 Principais alterações advindas com a senescência no sistema musculoesquelético.

Porção afetada	Problema que acomete
Músculos	• Decresce o número de fibras musculares; • Substituição mais lenta do tecido muscular; • Diminuição do tônus muscular e da contratilidade; • Rigidez muscular apesar da exercitação frequente.
Ossos	• Diminuição da densidade óssea; • Perda de tecido ósseo; • Achatamento das arcadas dos pés; • Diminuição da absorção da Vitamina D, o que diminui os osteoblastos.
Articulações	• Diminuição dos Condrócitos; • Rigidez de colágeno, levando à uma desordenação da matriz cartilaginosa; • Perda de fluidos nas articulações, o que as torna mais rígidas e flexíveis; • Diminuição da espessura da cartilagem articular.

Fonte: Adaptado de Rughwani, 2011.

Por volta dos 50 anos, o sistema esquelético começa a apresentar uma perda óssea, sendo nas mulheres uma perda de 1% da massa óssea e 0,3% nos homens, um fator

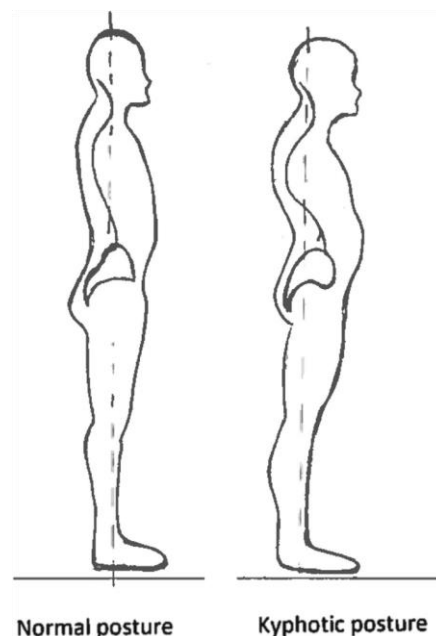
que influencia altamente essa perda, é a oscilação dos níveis de estrogênio nas mulheres. Essa perda se dá pela redução das células ósseas, como os osteócitos, que são de

suma importância para a manutenção da matriz. Além disso, também é notório que o periósteo da população idosa se demonstra fino e destacado em comparação aos jovens, bem como a deficiência dos osteo-blastos de secretar matriz nova. No sistema muscular ocorre uma diminuição do comprimento, volume e ângulo das fibras musculares, causando uma síndrome chamada de sarcopenia. Essa síndrome, pode acarretar algumas complicações como a elevação no número de quedas nos idosos e, conseqüentemente, um maior risco de ocorrer fraturas. Observa-se que os membros dos idosos são relativamente mais finos, o que leva ao médico indicar a estimulação dos músculos, objetivando uma menor perda, sendo que o normal é a força muscular reduzir em até 40% nos membros inferiores e 30% nos superiores.

Concomitantemente com a senescência, a cartilagem também tem seu processo de envelhecimento, que consiste na diminuição do poder de agrupamento dos proteoglicanos, diminuição essa que desencadeia uma menor rigidez da matriz, bem como uma resistência a impacto e pressão inferior. Devido a diminuição da quantidade de água, o colágeno cria uma maior afinidade pelo cálcio, fazendo com que o líquido, a membrana sinovial e os discos intervertebrais se degenerem, atenuando a formação de curvas cifóticas na coluna ou escoliose, **Figura 3.1**. Por essa falta de hidratação, os ligamentos e tendões se tornam mais rígidos, originando um desgaste e perda da resistência causando dores. Por causa desses fatores, identifica-se uma perda de cerca de 0,5 a 1,5 cm de estatura a cada década e também pode originar algum tipo de marcha patológica. Além disso, na América Latina, entre 75% e 80% da população com 60 anos ou mais, possui pelo menos uma doença crônica

(PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION/2000).

Figura 3.1 Posturas normal e cifótica na coluna, sendo a última causada pelo processo natural do envelhecimento



Legendas: Normal posture (Postura normal) e Kyphotic posture (Postura cifótica) **Fonte:** CIOSEK *et al.*, 2011

CONCLUSÃO

Frente ao que foi mencionado, é importante ressaltar que o processo de envelhecimento sofre modificações anatômicas e funcionais, sendo observadas tanto na senescência quanto na senilidade, permitindo assim, identificar o que poderia ser caracterizado como um processo natural ou um processo patológico dentro da faixa etária senil. Diante disso, através das bibliografias analisadas foi enumerada a importância do conhecimento principalmente das alterações anatômicas na terceira idade, com o objetivo de expressar a necessidade em saber diferenciar as alterações naturais do corpo humano e o desenvolvimento de patologias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIASUS, F. Reflexões Sobre o Envelhecimento Humano: Aspectos Psicológicos e Relacionamento Familiar. PERSPECTIVA, Erechim, v.40, p. 55, 2016.

CIOSAK, S.I. *et al.* Senescência e senilidade: novo paradigma na Atenção Básica de Saúde. Revista Escola de Enfermagem USP, v. 45, p. 1763, 2011.

CONSTANTINO, AEA *et al.* Declínios fisiológicos e fisiopatológicos do sistema locomotor durante o envelhecimento humano: uma revisão bibliográfica. 2019, 26 (6). [Apresentado no Congresso Internacional de Envelhecimento Humano; 2016 Jun 26-28; Campina Grande - BR].

DANTAS, EHM & SANTOS, CAS, editores. Aspectos Biopsicossociais do Envelhecimento e a prevenção de quedas na terceira idade. Joaçaba: Editora Unoesc, 2017.

JIMENEZ, MC. Normal Changes in Gait and Mobility Problems in the Elderly. Phys Med Rehabil Clin N AM, v. 28, p. 713, 2017.

RUGHWANI, N.M.D. Normal Anatomic and Physiologic Changes with Aging and Related Disease Outcomes: a Refresher. Mount Sinai Journal of Medicine, v. 78, p. 509, 2011.

Capítulo 4

O PAPEL DA FARMACOGENÉTICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOR CRÔNICA

Jennifer Tuane Felipe De Góis¹

Isabella Carla Barbosa Lima Angelo¹

Luíza Floriano²

Sonia Quézia Garcia Marques Zago²

Têka Luila Borgo Menezes³

Thania Gonzalez Rossi⁴

¹Discente – Universidade Católica de Pernambuco.

²Discente – Universidade Nove de Julho.

³Discente – Universidade Federal do Oeste da Bahia.

⁴Docente – My Brain University.

Palavras-chave: Genética; Farmacologia; Dor.

INTRODUÇÃO

A farmacogenética analisa a forma como a presença de variações na sequência de DNA pode ser responsável por porções da população atingirem diferentes níveis de alívio da dor, devido à sua interferência do gene no mecanismo de ação da droga, além de exercer influência na concentração no local de ação do fármaco (PANELLA *et al.*, 2019). Dessa forma, o conhecimento dos genes que influenciam na resposta da dor crônica através da farmacogenética pode desenvolver medicamentos que sejam úteis para prever a segurança, eficácia e aplicabilidade no tratamento de pacientes com dor crônica, podendo, também, oferecer um mecanismo para identificação de biomarcadores genéticos, que têm a função de prever a resposta analgésica final (CHANG *et al.*, 2015; PEIRÓ, 2018).

No entanto, apesar de parecer promissora, ainda faltam mais estudos que demonstrem a evidência da farmacogenética em modular sua resposta antigênica por outros fatores exógenos ou epigenéticos, já que estes aspectos irão atuar de forma direta nas características da dor e na eficácia do tratamento (PEIRÓ, 2018).

Assim, esse trabalho busca mostrar o papel da farmacogenética na relação existente entre a variabilidade genética e a resposta com terapia medicamentosa no paciente com dor crônica, através de uma revisão sistemática da literatura.

MÉTODO

A revisão da literatura foi executada de acordo com as orientações contidas no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Figura 4.1). Foi realizada no período de janeiro de 2021, com término da pesquisa em abril de 2021, por me-

io de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Scielo, Lilacs e Cochrane Library. Foram utilizados os descritores: “Pharmacogenetics”, “Treatment”, “Chronic” e “Pain”. Desta busca foram encontrados 126 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos escritos em inglês; publicados no período de 2001 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo artigos originais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, revisões de literatura e que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 8 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca mediante cruzamento dos descritores nos bancos de dados estabelecidos resultou na identificação e seleção de 126 artigos. Desses artigos, a distribuição quantitativa nas bases de dados foram: 1) PubMed: 114 artigos 2) Scielo: 0 artigos 3) Lilacs: 0 artigos. 4) Cochrane Library: 12 artigos.

Após a realização de uma triagem, em que os artigos duplicados foram excluídos e os artigos restantes foram submetidos a uma análise de resumos, bem como a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 8 artigos foram considerados elegíveis para a composição do estudo. Desse modo, as 8 publicações para a composição desse estudo foram lidas na íntegra, sendo analisados os autores, ano de publicação, objetivos e resultados, conforme mostrado na Tabela 4.1.

Figura 4.1 Fluxograma da revisão sistemática

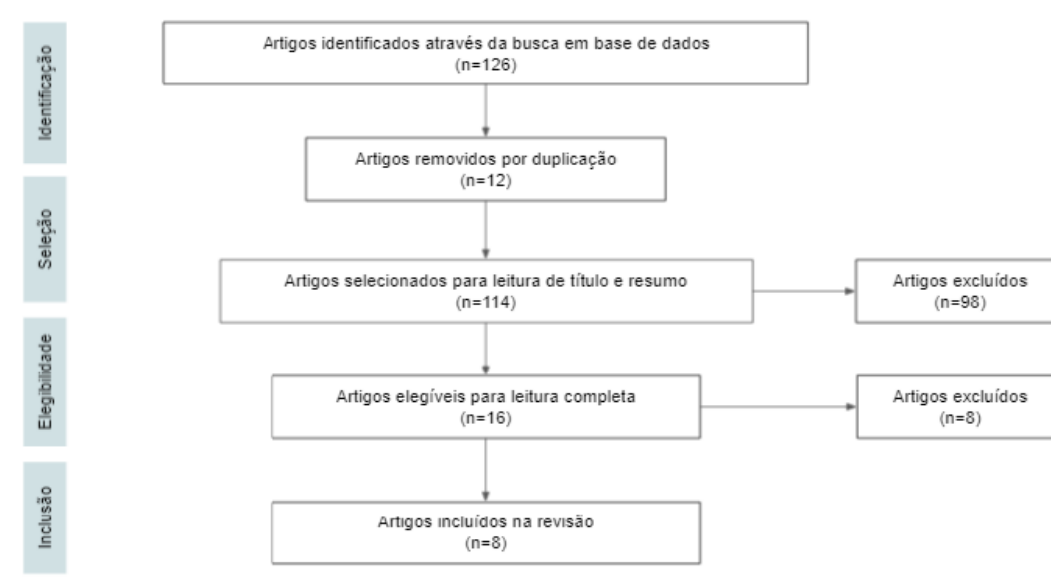


Tabela 4.1 Características gerais dos artigos incluídos na revisão

Autores, ano	Objetivos	Implicações
(DAGOSTINO <i>et al.</i> , 2018)	Os polimorfismos genéticos do CYP2D6 podem potencialmente ajudar a prever a eficácia e segurança dos medicamentos à base de opióides na prática clínica.	A redução da atividade do CYP2D6 está correlacionada com a falta de efeito terapêutico
(CHESLER <i>et al.</i> , 2003)	Abordagem genômica para o estudo das drogas gabapentina e pregabalina pode elucidar seus mecanismos potencialmente novos.	O padrão de sensibilidades das cepas à gabapentina e à pregabalina foram em sua maioria semelhantes, apoiando a noção de que agem por meio de mecanismos genéticos e fisiológicos semelhantes.
(PLANELLES <i>et al.</i> , 2020)	Os dados de segurança na dor crônica não oncológica (CNCP) com terapia de longo prazo com opioides foram pouco estudados e podem ser influenciados de forma diferente pelo sexo	A análise por genótipo demonstrou que o PGx influenciou a prevalência de vômito e depressão em homens, tontura em mulheres e disfunção sexual em ambos.
(PEIRÓ, 2018)	A farmacogenética (PGx) oferece um meio de identificar biomarcadores genéticos que podem prever a resposta analgésica individual, abrindo portas para a medicina de precisão.	Os estudos de PGx são frequentemente contraditórios, retardando a compreensão dessas informações. Isso provavelmente se deve, em grande parte, à falta de evidências robustas que demonstrem utilidade clínica e à sua resposta poligênica modulada por outros fatores exógenos ou epigenéticos.

(PANELLA <i>et al.</i> , 2019)	Observar se a terapia definida para 5 pacientes com dor crônica ou aguda é concordante com os resultados do teste farmacogenético (PGT).	Em relação aos resultados genéticos das 5 amostras analisadas, 2 relatórios foram considerados completamente comparáveis com as evidências da prática clínica, enquanto em 3 relatórios o perfil de tolerabilidade e eficácia foram parcialmente discordantes.
(KAGUELIDOU <i>et al.</i> , 2019)	Comparar a eficácia e a segurança da formulação líquida de gabapentina em relação ao tramadol e explorar a farmacocinética de ambos os medicamentos no tratamento da dor crônica, neuropática ou mista na população pediátrica.	Gabapentina é uma droga comprovada como eficaz e segura em adultos com PN e em crianças com epilepsia.
(YAMAMOTO <i>et al.</i> , 2019)	Avaliar o efeito dos polimorfismos genéticos na variabilidade farmacocinética (PK) do GAB usando uma abordagem farmacocinética populacional.	O polimorfismo genético SLC22A4 c.1507C> T não teve influência significativa na absorção, distribuição ou eliminação de GAB.
(CHANG <i>et al.</i> , 2015)	Analisar como a segurança e a eficácia determinam a escolha da terapia medicamentosa.	Os médicos devem combinar terapias não farmacológicas e farmacoterapia para o controle da dor crônica.

A farmacogenética é uma forma de promoção na identificação de biomarcadores genéticos culminando em uma solução de analgesia para o paciente de maneira direta e individual, promovendo uma eficácia nos resultados. Dentre os estudos contemplados pelo processo de elegibilidade, há um estudo observacional retrospectivo que foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, com uso regular de opioides, por um tempo maior ou igual a 6 meses, que possuíam diagnóstico de dor crônica não oncológica e com estado mental adequado para completar as escalas e questionários. Os resultados sugeriram que polimorfismos gênicos aplicados a um sistema de farmacovigilância poderiam ajudar a melhorar o perfil de segurança do paciente e do opióide. Neste mesmo fundamento, no estudo de coorte (DAGOSTINO *et al.*, 2018), com 224 pacientes com dor lombar crônica, tratados

com codeína ou oxicodona, avaliadas retrospectivamente para determinar se as reações adversas e a eficácia estavam relacionadas aos polimorfismos de nucleotídeo único CYP2D6 (que auxilia a metabolizar a codeína, tramadol e oxicodona), tiveram como resultado a redução da atividade do CYP2D6 correlacionada com a falta de efeito terapêutico e que a análise fármacogenética do CYP2D6 pode ser útil para prever a segurança e a eficácia do tratamento com codeína ou oxicodona.

Os efeitos positivos da farmacogenética na monitorização da segurança e eficácia dos tratamentos recebidos pelos pacientes, como no caso da aplicação de polimorfismos gênicos em um sistema de farmacovigilância e da análise da farmacogenética do CYP2D6, podem ajudar na melhora do perfil de segurança e eficácia dos opióides utilizados em pacientes com dor crônica. Ademais, o resul-

tado da utilização de um Kit de teste genético se mostrou concordante com as medidas clínicas tomadas em alguns casos de dores crônicas ou agudas, apesar da não apresentação de resultados satisfatórios em alguns pacientes. Além disso, não evidenciou consequências favoráveis na avaliação da influência de polimorfismos fármaco-genéticos dos transportadores de drogas de cátions orgânicos OCT2 e OCTN1, nos parâmetros farmacocinéticos da Gabapentina.

Assim, novas terapias, incluindo o direcionamento de mudanças epigenéticas e abordagens baseadas em terapia genética, ampliam as opções futuras para melhorar a compreensão da dor e o tratamento das pessoas que a sofrem.

CONCLUSÃO

Pode-se observar que a farmacogenética é um tratamento bastante utilizado e promissor

devido a capacidade da variabilidade genética como terapia para os pacientes que possuem dor crônica. Embora a sua utilização seja presente na terapia medicamentosa, é necessário, ainda, que haja um estudo sobre os mecanismos dessa variabilidade genética, pois estes irão influenciar diretamente nas características da dor e na melhor eficácia do tratamento. Além da compreensão da eficácia, é importante atentar-se a uma maior quantidade de fármacos disponíveis para o uso, a qual irá beneficiar a população devido a grande quantidade de genes envolvidos. A farmacogenética possibilitará, pela variabilidade de genes, mais alternativas medicamentosas com a intenção de viabilizar o acesso aos mais variados tipos de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHANG, K.-L. *et al.* Chronic pain management: pharmacotherapy for chronic pain. *FP essentials*, v. 432, 2015.

CHESLER, E. J. *et al.* Genotype-dependence of gabapentin and pregabalin sensitivity: The pharmacogenetic mediation of analgesia is specific to the type of pain being inhibited. *Pain*, v. 106, n. 3, 2003.

DAGOSTINO, C. *et al.* CYP2D6 genotype can help to predict effectiveness and safety during opioid treatment for chronic low back pain: Results from a retrospective study in an italian cohort. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, v. 11, 2018.

KAGUELIDOU, F. *et al.* Non-inferiority double-blind randomised controlled trial comparing gabapentin versus tramadol for the treatment of chronic neuropathic or mixed pain in children and adolescents: The GABA-1 trial-a study protocol. *BMJ Open*, v. 9, n. 2, 2019.

PANELLA, L. *et al.* Pharmacogenetic testing in acute and chronic pain: A preliminary study. *Medicina (Lithuania)*, v. 55, n. 5, 2019.

PEIRÓ, A. M. Pharmacogenetics in Pain Treatment. In: *Advances in Pharmacology*. [s.l: s.n.]. v. 83.

PLANELLES, B. *et al.* Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management. *Pharmacogenomics Journal*, v. 20, n. 2, 2020.

YAMAMOTO, P. A. *et al.* Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of gabapentin in patients with chronic pain: Effect of OCT2 and OCTN1 gene polymorphisms. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, v. 124, n. 3, 2019.

Capítulo 5

ACOMETIMENTO DA FUNÇÃO RENAL E ANEMIA EM PACIENTES PORTADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Ana Paula de Matos Gomes ¹
Danielle Gomes Decaro ¹
Juliana Regina de Oliveira ¹
Maria Isabella Gonçalves Mazine ¹
Maria Rita Kapritchkoff ¹
Mariana Kiriaky Tsotsos Tozello ¹
Rafaela Jordana Barbosa Fonseca ²
Ruaida Chahine Saada ¹

¹Discente - Medicina do Centro Universitário Nove de Julho Campus Guarulhos.

²Discente - Medicina do Centro Universitário Rio Verde - UniRV Campus Goianésia.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial Sistêmica; Doença Renal Crônica; Epidemiologia.

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é responsável pelas principais causas de morte no Brasil e é o principal fator de risco para as doenças cardiovasculares, além delas, outros desfechos estão associados. Apesar de ser uma condição de risco evitável, a falta de informação, adesão ao tratamento e estilo de vida da população em geral, contribuem para que essa afecção permaneça sempre em ascensão no país e no mundo (Santos, *et al*, 2019).

Com base na literatura, sabe-se que a HAS pode estar associada à funcionalidade dos rins. Essa relação está instalada devido a existência de mecanismos contra regulatórios existentes entre o rim e o coração. A partir do momento em que se tem uma alteração na HAS, aumenta-se a predisposição ao desenvolvimento de doença de natureza microvascular, assim quando manifestado em caráter crônico, pode-se ter um quadro de lesão renal como a arteriosclerose hialina. No qual a mesma pode levar à insuficiência renal crônica, relacionada com a diminuição da taxa de filtração glomerular, ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e consequentemente elevando ainda mais a pressão arterial (Hamrahan, *et.al*, 2017).

A doença renal crônica está diretamente relacionada com a ativação do SRAA e a disfunção renal, pois ocorre uma interrupção no fluxo sanguíneo dos capilares peritubulares a jusante dos glomérulos esclerosados. Devido a essa disfunção os glomérulos nessas regiões hipersecretam a renina, aumentando assim os níveis circulantes de angiotensina II (KU, *et.al*, 2019).

A angiotensina II (ANG. II) tem um efeito vasoconstritor direto, que aumenta a resistência vascular sistêmica e a pressão arterial.

Com a presença reduzida de glomérulos em funcionamento na Doença Renal Crônica (DRC), cada glomérulo restante deve aumentar sua taxa de filtração glomerular (TFG): o aumento da pressão arterial sistêmica ajuda a aumentar a pressão de perfusão e a TFG. Além disso, a ANG. II proporciona a reabsorção de sódio no túbulo proximal, (através da aldosterona) no ducto coletor. A perda de líquido na TFG geral prejudica a excreção de sódio, o que também leva à retenção desse íon (KU, *et.al*, 2019).

A anemia é uma complicação intrínseca à DRC, os mecanismos de desenvolvimento da anemia nesses pacientes são principalmente: a deficiência de ferro funcional ou absoluta; supressão da eritropoiese; síntese diminuída de eritropoetina e sangramentos (principalmente em pacientes dialíticos). Isso ocorre devido ao aumento dos níveis de hepcidina, visto que a intersecção entre a DRC e a anemia aumentam substancialmente a morbidade e mortalidade dos pacientes (GAFTER-GVILI, *et.al*, 2019).

Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi analisar com base na literatura científica a relação dos portadores de HAS que simultaneamente desenvolvem a insuficiência renal crônica e anemia. A sequência de danos por uma doença primariamente evitável demanda orientação clínica acessível e específica a cada paciente, bem como, acompanhamento assíduo para aqueles que necessitam de tratamento. Para tanto, o intuito é contribuir para a comunidade científica em busca de melhores resultados em Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) (SANTOS, *et.al*, 2019).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de maio e junho de 2021.

Foram selecionados artigos nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), British Medical Journal (BMJ), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e U.S National Library of Medicine (PubMed) utilizando os descritores Hypertension/ Hipertensão, Renal Insufficiency Chronic/ Insuficiência Renal Crônica, Anemia/Anemia e Epidemiology/ Epidemiologia. Desta busca foram encontrados 135 artigos associados ao operador booleano AND (ARTERIAL HYPERTENSION AND KIDNEY DISEASE AND ANEMIA) os quais posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção para a realização deste artigo.

Os critérios de inclusão foram: artigos originais com texto completo disponível, publicados no período de 2017 a 2021, nos idiomas Inglês e Português e que abordavam as temáticas propostas para essa pesquisa, estudos como: revisão, protocolos e websites, disponibilizados na íntegra.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, anterior a 5 anos, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de seleção restaram 19 elegíveis para cumprir o objetivo proposto, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Encontra-se na literatura diversos estudos que demonstram, por diferentes pontos de vista e abordagens, o impacto da hipertensão arterial sobre a saúde da população geral. Gadenz, *et al.*, 2019, ressalta que o diagnóstico

de HAS cresceu 14,2% nos últimos 10 anos, podendo-se estimar uma prevalência de 25% na população adulta brasileira que vem acompanhada com taxas de controle inadequadas, que culmina em complicações que repercutem em diferentes sistemas.

Em que pese a relação da HAS com a DRC, Ku, *et al.*, 2019 frisa que ambos estados fisiopatológicos estão intimamente relacionados com uma prevalência que pode variar de 60% a 90%, a depender de diversos fatores, como a causa da DRC. Dessa forma, além da HAS ser atribuída como o principal fator de risco modificável que influencia no desenvolvimento de DCR, a mesma se associa a um maior risco de morbidade e é a principal causa atribuída ao estágio terminal de uma doença renal.

Quando se trata da anemia relacionada à pacientes com doença crônica, foi demonstrado sua forte associação com o aumento de morbimortalidade, sugerindo que, além de funcionar como um marcador para a gravidade da DRC, a anemia pode atuar acelerando a progressão de doenças cardiovasculares, fato que justifica uma taxa de mortalidade expressiva (GAFTER-GVILI, *et al.*, 2019).

Fisiopatologia

Os mecanismos pelos quais a HAS se relaciona com a DRC e com a anemia são descritos por diversos autores. Ku, *et al.*, 2019 demonstrou que as pressões arteriais sistêmicas, que se encontram elevadas de forma crônica em pacientes hipertensos, causam um processo de remodelamento da arteríola renal aferente, reduzindo assim sua capacidade em se autorregular através do reflexo miogênico. Com o desenvolvimento da doença, as

pressões arteriais sistêmicas elevadas que são transmitidas ao rim, desencadeiam um processo de hipertensão glomerular, bem como a perda progressiva da função renal.

Ruiz-Hurtado, et.al, 2018, complementa que o estado de hipoperfusão e hiperfiltração glomerular, gerado pelo comprometimento das arteríolas aferentes, ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como mecanismo compensatório para que, a partir do aumento da pressão arterial (PA), o fluxo sanguíneo normal no néfron seja restabelecido. Em virtude desta alteração, pacientes com hipertensão secundária à disfunção renal são submetidos ao tratamento medicamentoso com a administração de inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina II) a fim de que, dessa maneira, o SRAA não perpetue uma alça de retroalimentação contínua.

Especialmente na DRC, a anemia tem como principal causa a diminuição da capacidade renal em suprir a demanda de produção da eritropoietina (EPO), responsável pela produção dos eritrócitos. Em quadros de doença renal, a baixa produção de EPO culmina em uma diminuição de eritrócitos circulantes, dando surgimento à anemia (BEGUM, *et al.*, 2019). Para além disso, Gafter-Gvili, *et al.*, 2019 constatou a influência dos níveis de ferro para a fisiopatologia da doença, demonstrando a existência de uma importante deficiência funcional de ferro em pacientes com DRC. A teoria aceita para justificar a deficiência anteriormente citada, é mediada pela exacerbação dos níveis de hepcidina, um pequeno hormônio peptídico sintetizado pelo fígado a partir do estímulo gerado pelo aumento de citocinas pró inflamatórias na DRC, que impossibilita que o ferro seja reciclado nas células reticu-

loendoteliais ou absorvido, diminuindo os níveis de ferro circulante.

Dados Epidemiológicos

Do ponto de vista epidemiológico, os estudos acerca do tema, majoritariamente, se direcionam em busca de entender os agravos em diferentes populações, com o intuito principal em estabelecer abordagens terapêuticas e um manejo clínico que resulte em redução de danos ao paciente, bem como, através do levantamento de dados, consci-entizar os profissionais que atuam na área da saúde a respeito do benefício de uma inter-venção precoce e multidisciplinar (COSTA, ROMOA, 2018).

Um estudo transversal realizado por 16 equipes da atenção primária e restrito a participantes brasileiros em uma amostragem de 478 pacientes portadores de HAS, constatou que 39,5% dos pacientes desenvolveram DRC oculta. O número foi inferior quando comparado a outros estudos envolvendo a mesma população de risco, entretanto, tendo em vista as limitações que permearam a pesquisa, os resultados chamam a atenção e apontam que o conhecimento dessa associação de risco pode corroborar com intervenções que visem evitar a progressão para DRC (COMINI, 2020).

Bahrey, et.al, 2019 se propuseram a avaliar, através de um estudo transversal realizado em hospitais universitários do Tigray, a prevalência da doença renal crônica em 578 pacientes hipertensos, constatando que quase um quarto (22,1%) entre o total de pacientes desenvolveram DRC, onde 96% apresentavam um quadro de hipertensão não controlada e concluíram que a prevalência de DRC em pacientes hipertensos foi consideravelmente alta, frisando a necessidade de intervenções.

Ao que tange o impacto epidemiológico da anemia em pacientes com DRC, foi demonstrado sua associação com um risco aumentado de morbidade e mortalidade, podendo ser um marcador para a gravidade ao invés de um fator causal. Quando comparados aos pacientes não anêmicos, a anemia, principalmente em estágios mais graves, foi considerada um preditor de aumento da taxa de mortalidade, na incidência de hospitalização por complicações cardiovasculares e no avanço da doença renal para um estágio terminal. Além disso, os autores ressaltaram que a anemia na DRC é frequentemente associada a uma redução da qualidade de vida (QV) dos pacientes, demonstrando que quanto mais severo o estágio anêmico, maior é a sua repercussão na QV (GAFTER-GVILI, *et al.*, 2019).

Pensando em sua prevalência global, Hanna *et al.*, 2021 aponta que de acordo com dados retirados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) estima-se um percentual de 17,4%, 50,3% e 53,4% para paciente que se enquadrem nos estágios 3, 4 e 5 de DRC, respectivamente, podendo-se constatar que a prevalência da anemia é diretamente proporcional à evolução do estágio de DRC. Além disso, fatores como comorbidades associadas e idade avançada, demonstram influenciar no aumento da prevalência.

Sofue, *et al.*, 2020, analisou em seu estudo de coorte de escala nacional no Japão um total de 31.082 pacientes ambulatoriais adultos com taxas de filtração glomerular (TGF) 5–60 ml/min/1,73 m² e que se enquadraram nos estágios 3, 4 e 5 da DRC, evidenciando, como citado no parágrafo acima, que o avanço do estágio da doença de fato se relaciona com a prevalência de anemia nesses pacientes.

Outras Considerações

De acordo com os resultados apresentados, foi possível constatar uma inegável relação entre a hipertensão como precursora de agravos potencialmente evitáveis, como a DRC e a anemia. Considerando que uma intervenção precoce, no que diz respeito ao tratamento e manejo da hipertensão arterial, possui significativa capacidade em reduzir o perfil de morbi-mortalidade. É importante que a prevalência desse fator de risco na população brasileira seja amplamente discutida, visando a implementação de ações em políticas públicas que sejam capazes de proporcionar melhora na qualidade de vida e redução de agravos (LOBO, 2017).

Não menos importante, cabe ressaltar o papel desempenhado pelos profissionais de saúde na assistência ao portador de HAS. Santos *et al.*, pontuou em seu estudo a necessidade de uma atuação profissional que seja capaz de suprir as necessidades desses pacientes, com ações que desempenham a integralidade do cuidado de forma resolutiva, rompendo as práticas voltadas ao modelo biomédico e o paradigma de práticas individualizadas. Destaca-se ainda a relevância das práticas educativas que visam a promoção e a educação em saúde, garantindo a promoção da autonomia e capacidade em gerir o autocuidado, uma indispensável quando tratamos de uma doença crônica.

A principal limitação encontrada no presente estudo, se refere a indisponibilidade de referencial científico que aborda a importante correlação entre essas três doenças, dificultando estabelecer com exatidão, do ponto de vista epidemiológico e fisiopatológico, como as patologias se relacionam e qual é o seu impacto no perfil epidemiológico de uma população. Evidenciando, assim, a necessidade

de que a comunidade científica se mobilize em prol de estudos voltados à temática.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, os estudos analisados são convergentes quanto à relação entre a hipertensão arterial e o desenvolvimento de doença renal crônica e anemia. Nem todos os casos de complicações poderão ser prevenidos, contudo, a correta abordagem e acolhimento ao doente fazem diferença no desfecho do quadro do paciente. Ressalta-se ainda a importância do rastreio a fim de prevenir a recorrência de casos e seus impactos epidemiológicos para a saúde pública.

A abordagem terapêutica adequada ao paciente com hipertensão diagnosticada deve

possuir caráter multidisciplinar, levando-se em consideração todos os níveis de assistência e os determinantes sociais de saúde a qual o paciente esteja condicionado. Dessa forma, frisando a necessidade de uma qualificação profissional que atue de forma precoce e priorize a redução de danos, bem como a qualidade de vida e a autogestão da saúde.

Ademais, é relevante que a comunidade científica se direcione a realização de estudos que abordam com maior clareza e especificidade a relação entre a hipertensão como doença de base para o desenvolvimento de DRC e anemia, com o intuito de contribuir com demais estudos e fornecer dados cada vez mais concretos a respeito dessa relação que representa um importante agravo em saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AME, MK. *et al.* The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.33, p. 363, 2019.
- BARROWS, IR. *et al.* Inflammation, Immunity, and Oxidative Stress in Hypertension-Partners in Crime? *Advances in Chronic Kidney Disease*, v. 26, p.122-130, 2019.
- BEGUM, Sajidah. *et al.* Anemia of Inflammation with an Emphasis on Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, v. 11, p. 2424, 2019.
- CALZERRA, NTM. *et al.* Aspectos fisiopatológicos da hipertensão arterial dependente de angiotensina II: revisão integrada da literatura. *Acta Brasiliensis*, v. 2, n. 2, p. 69, 2018.
- COMINI, LO *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in Brazilians with arterial hypertension and/or diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Hypertension*, v. 22, n. 9, p. 1666, 2020.
- COSTA, P; RAMÔA, A. Lesão renal em doentes com hipertensão arterial: estudo em cuidados de saúde primários na região de Braga. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, v. 34, n. 4, p. 242, 2018.
- GADENZ, SD *et al.* Elaboração e validação de uma medida para avaliar o conhecimento de médicos de atenção primária do Brasil sobre recomendação nutricional para controle da hipertensão. *Cadernos Saúde Coletiva*, v. 27, p. 404-411, 2019.
- GAFTER-GVILI, A *et al.* Iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Acta haematologica*, v. 142, n. 1, p. 44-50, 2019.
- HAMRAHIAN, SM; FALKNER, B. Hypertension in chronic kidney disease. *Hypertension: from basic research to clinical practice*, p. 307-325, 2016.
- HANNA, RM.; STREJA, E; KALANTAR-ZADEH, K. Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin. *Advances in therapy*, v. 38, n. 1, p. 52-75, 2021.
- KU, E *et al.* Hypertension in CKD: core curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 74, n. 1, p. 120-131, 2019.
- LOBO, LAC *et al.* Tendência temporal da prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, 2017.
- PUGH, D *et al.* Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*, v. 79, p. 365-379, 2019.
- REHMAN, S; AHMED, D. Embryology, kidney, bladder, and ureter. *StatPearls [Internet]*, 2020.
- RUIZ-HURTADO, G. RUILOPE, LM. Microvascular injury and the kidney in hypertension. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, v.35, p. 24-29, 2017.
- SANTOS, FGT *et al.* Enfoque familiar e comunitário da Atenção Primária à Saúde a pessoas com Hipertensão Arterial. *Saúde em debate*, v. 43, p. 489-502, 2019.
- SOFUE, T *et al.* Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PloS one*, v. 15, n. 7, p. e0236132, 2020.
- VARLETA, P; TAGLE, R. A feared combination: Hypertension and chronic kidney disease. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, v. 21, n. 1, p. 102-104, 2018.
- WEN, Y; CROWLEY, SD. Renal effects of cytokines in hypertension. *Current opinion in nephrology and hypertension*, v. 27, n. 2, p. 70, 2018.

Capítulo 6

RESISTÊNCIA BACTERIANA ASSOCIADA AO USO DA AZITROMICINA EM PACIENTES COM COVID-19

Lara Eleotério Corsini¹

Letícia Prado Malta¹

Sara Cossi da Silva¹

Juliana Cedro de Souza Dumas²

Luana Beatriz Vitoretti²

¹Alunos da Universidade Nove de Julho – Campus São Bernardo do Campo/SP

²Docentes da Universidade Nove de Julho – Campus São Bernardo do Campo/SP

Palavras-chave: Resistência Microbiana a Antibióticos; azitromicina; Covid-19

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 em Wuhan, província da China, se deu os primeiros casos de SARS-CoV-2 (do inglês: síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2) em trabalhadores de um comércio de animais silvestres para consumo alimentar. Em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde declarou que se tratava de uma pandemia em virtude da disseminação da doença em vários países da Europa e da dificuldade de conter seu alastramento devido a globalização e a locomoção das pessoas entre continentes. Assim, o vírus em questão provava sua alta transmissibilidade, além de causar mortes em virtude da ineficiência da resposta imune, já que se tratava de uma infecção nova e, portanto, desconhecida ao organismo humano. Passados meses do início da manifestação da doença, ainda pouco se sabe da fisiopatologia, bem como dos mecanismos imunológicos necessários para seu combate ou para diminuição do impacto em relação a sua capacidade mortal (STRATHD, 2020).

Nesse processo de descoberta em relação ao comportamento da COVID-19, pesquisadores do mundo todo testam a eficácia de vários medicamentos, desde antivirais, anti-inflamatórios e antibióticos. Dessa última classe, um dos fármacos mais utilizados é a azitromicina, anti-microbiano da classe dos macrolídeos, capaz de agir no material genético da bactéria a ser combatida, tendo efeito positivo quando há infecção secundária por estes microrganismos (FURTADO, 2020). Todavia, a azitromicina não teve como seu alvo terapêutico principal combater a pneumonia bacteriana associada a infecção por covid-19, mas sim foi pautada no seu papel imunomodulador já conhecido nas exacer-

bações da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (FURTADO, 2020).

A dificuldade, portanto, de se encontrar fármacos eficazes para SARS-CoV-2 fez com que a azitromicina fosse utilizada em escala global, mesmo quando os estudos clínicos testando essa droga não estavam ainda finalizados. Mesmo após a comprovação de ineficácia, esse uso persistiu em muitos países, fazendo parte dos protocolos contra a COVID tanto para pacientes internados, quando aqueles com sintomas leves e tratamento ambulatorial. Esse uso indiscriminado provoca o efeito de resistência bacteriana, sendo um problema de saúde pública na maioria dos países do mundo, responsável por muitas mortes pela incapacidade de combater diversas infecções bacterianas comuns, antes tratadas facilmente com os antibióticos existentes (STRATHD, 2020). Portanto faz se necessário dar luz a problemática da resistência bacteriana a azitromicina frente ao uso sem indicação clínica. Logo, o objetivo desse estudo foi avaliar os impactos do uso indiscriminado de azitromicina durante a pandemia da COVID-19 em relação à resistência bacteriana.

MÉTODO

Estudo de revisão bibliográfica, através da análise de artigos pesquisados no PubMed e The Lancet, no período de 2019 até março de 2021, utilizando os seguintes descritores: Resistência microbiana a antibióticos, azitromicina, COVID-19. Foram utilizados trabalhos que envolviam tanto o uso da azitromicina de forma isolada, como também associada a outros medicamentos como hidroxiclороquina e ivermectina. Além disso, o alvo da análise foram estudos no Brasil, Estados Unidos, Reino Unido em sua maioria, mas também dados do ISARIC, em português, Consórcio

Internacional de Infecção Respiratória Aguda Grave e Emergente, o qual faz uma análise global dos aspectos da COVID a fim de unir dados de diversas pesquisas clínicas em vários países. Por se tratar de uma problemática a longo prazo, esse estudo trouxe pesquisas que evidenciaram as indicações desse medicamento em pacientes com COVID, havendo poucos estudos tratando especificamente sobre os efeitos a curto prazo da resistência bacteriana.

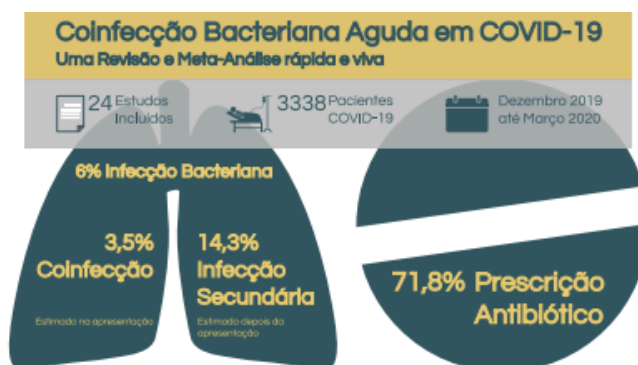
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esse estudo avaliou que em virtude da pandemia da COVID-19, a azitromicina, antibiótico macrolídeo, passou a ser vista como alternativa medicamentosa com base no seu papel imunomodulador capaz de propiciar melhora clínica em pacientes com doenças pulmonares como Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), mas na COVID-19 não foi comprovada essa capacidade terapêutica (ESNAL, 2021). Segundo estudo randomizado feito no Reino Unido com 176 hospitais no qual 16442 pacientes eram elegíveis, foram divididos entre um grupo em uso de azitromicina de 500 mg uma vez ao dia, por via intravenosa por 10 dias ou até a sua alta do

hospital e outro grupo controle com pacientes em uso do tratamento habitual contra os sintomas advindos da doença. Tal estudo constatou que não houve melhora no desfecho clínico, bem como nos índices de mortalidade em pacientes em uso de azitromicina em 28 dias, sendo recomendado somente em casos de coinfeção bacteriana (ABALEKE, 2021).

Outro estudo realizado no Brasil com 447 pacientes, apontou a mesma ineficácia da azitromicina e além disso citou uma pesquisa observacional realizada pela SERMO, plataforma de coleta de dados em saúde, na qual demonstrou que, em 30 países com 6000 médicos é o segundo fármaco mais prescrito para a COVID-19 somente atrás da hidroxicloroquina na maioria dos países analisados (FURTADO, 2020). Nessa mesma linha, o Consórcio Internacional de Infecções Respiratórias Agudas Graves e Emergentes (ISARIC) constatou que 72% dos pacientes com SARS-CoV-2 fizeram uso de antibióticos, mas somente 6% desses possuíam infecção bacteriana associada, sendo 3,5% casos de coinfeção, ou seja, as duas infecções no mesmo momento e 14,3 % por infecção secundária, que tiveram infecção bacteriana após resolução da COVID (**Figura 6.1**) (STRATHDE, 2020).

Figura 6.1 Coinfeção bacteriana aguda em Covid-19



Fonte: Clinical Microbiology and Infection. 2020 - Retirado de: www.tarrn.org/covid

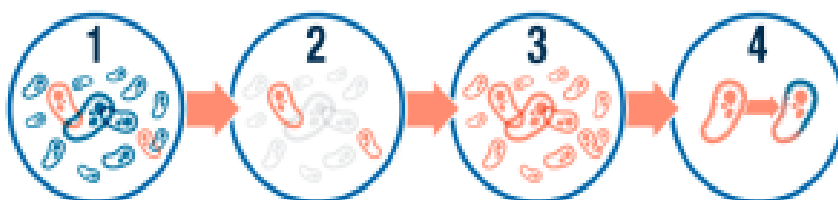
Em comparação, outro estudo afirma que o fármaco é eficaz, porém vale ressaltar que o

número de pacientes avaliados no estudo é pequeno, além de não ser um ensaio clínico

randomizado, algo preferível em casos de uma intervenção terapêutica (D'AMATO, 2021). Frente a esses dados, a resistência bacteriana deve ser uma preocupação na medida em que a alta exposição acaba por selecionar bactérias

resistentes, repercutindo no tratamento de infecções futuras (STRATHD, 2020), **Figura 6.2.**

Figura 6.2 Resistência microbiana a antibióticos



Fonte: Adaptado de: <https://www.vetarq.com.br/2016/09/como-ocorre-resistencia-bacteriana.htm>

Ademais, pesquisas já mostraram uma alta resistência bacteriana em pacientes com COVID-19 e coinfeção associada, evidenciando que os malefícios ocorrem também a curto prazo até mesmo na melhora de casos graves dessa doença contemporânea (STRATHD, 2020). É importante salientar também que há efeitos colaterais no uso deste fármaco, como hepatite e alterações cardiovasculares, além da disbiose capaz de alterar a flora intestinal e por consequência a absorção nutricional pelo lúmen (WA, 2012).

Percebe-se que esse uso indiscriminado não se justifica já que os agravos advindos podem acabar por contribuir para a existência de mais infecções de difícil combate, mas agora com o foco bacteriano em não viral, sendo importante ponderar os riscos de sua prescrição sem devida avaliação clínica criteriosa.

CONCLUSÃO

Fica evidente, portanto, que o uso da azitromicina na COVID-19 pode influenciar

no surgimento de infecções bacterianas multi-resistentes, gerando um impacto na saúde pública. Ademais, é perceptível que o uso exacerbado de antibacterianos, como azitromicina no tratamento base da COVID-19 não é eficaz, exceto quando comprovado que há infecção bacteriana instalada. Dito isto e somados a seus efeitos adversos, os malefícios são claros (WA, 2012). Logo, destaca-se a importância de órgãos reguladores para nortear a prescrição desses medicamentos, a instrução de profissionais da saúde a seguir protocolos pautados na ciência e a necessidade de investir em prevenção de doenças infecciosas por meio de vacinas desenvolvidas com tecnologias que as tornem acessíveis à população, a exemplo do Programa Nacional de Imunizações (FURTADO, 2020).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABALEKE, E; *et al.* Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. v. 397, p. 605, 2021.

D'AMATO, G; *et al.* Preventive home therapy for symptomatic patients affected by COVID-19 and followed by teleconsultations. *Multidisciplinary respiratory medicine*. v..16, p.748; 2021

ESNAL, ED; *et al.* Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. v.19, p. 147.2021.

FURTADO, RHM.; *et al.* Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Elsevier The Lancet.UK*. v. 396, p. 959, 2020.

STRATHD, SA; *et al.* Confronting antimicrobial resistance beyond the COVID-19 pandemic and the 2020 US election. *Elsevier Ltd.UK*. v. 396, P1050, 2020.

WA. R, *et al.* Azithromycinthe Risk of Cardiovascular Death. *N Engl J Med*; v .366:1881. 2012.

Capítulo 7

RELATO DE CASO: ANTIBIOTICOTERAPIA EM SIBO EM PACIENTE PÓS COLECTOMIA

Leticia Macedo Garcia¹
Carolina Pelegrino Alves¹
Bárbara Gross Rodrigues¹
Vitória Da Silva Fossa¹
Giovanna Boschi Schemberk¹
Victoria Kavazuro Paschoaletti¹
Renato De Lima Rozenowicz²

1Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho.

2Doscente – Medicina da Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: Colectomia; SIBO.

INTRODUÇÃO

A síndrome de supercrescimento bacteriano intestinal (SIBO) é uma situação clínica na qual ocorre crescimento bacteriano anormal no intestino delgado, segundo Santos *et al.* (2020) chegando a níveis semelhantes ao do intestino grosso. A microflora intestinal no delgado é limitada geralmente em número, com menos de 10^5 unidades da formação de colônias por ml de líquido intestinal (QUIGLEY *et al.*, 2020).

Existem fatores predisponentes para este crescimento anormal como: procedimentos cirúrgicos com alteração da válvula ileocecal, uso indiscriminado de antibióticos, processos que cursem com diminuição da motilidade intestinal, síndromes de imunodeficiência (RAO *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2020).

A colectomia direita, cirurgia usada para retirar o cólon direito, é condição predisponente de uma evolução de supercrescimento bacteriano no intestino delgado no pós-operatório, pois ela altera a anatomia intestinal natural e pode deslocar bactérias de uma área para outra tornando-as atípicas na região, o que favorece a proliferação. (RAO *et al.*, 2018)

O SIBO (*Small intestinal bacterial overgrowth*), cursa com sintomas gastrointestinais inespecíficos como distensão abdominal, vômitos, má absorção, diarreia, dor e flatulência. Um estudo na *Clinical and Translational Gastroenterology* corroborou que cerca de 40% dos pacientes submetidos a colectomia subtotal relatam sintomas gastrointestinais constantes e uma piora da qualidade de vida compatíveis com SIBO.

O diagnóstico de SIBO ainda é pouco realizado na prática clínica. (RAO *et al.*, 2018) E os sintomas manifestados não são patognômicos o que abre margem para inúmeros

diagnósticos diferenciais como, por exemplo, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal e neoplasias. (ACHUFUSI *et al.*, 2020)

A princípio lança-se mão de dois exames para diagnóstico, os testes respiratórios de hidrogênio, por ser um teste simples e de menor custo e o outro método é a cultura quantitativa de líquido aspirado do intestino delgado, classificado como padrão-ouro, porém ele é mais complexo, invasivo e de alto custo (SANTOS *et al.*, 2020).

Para o tratamento do SIBO, a literatura recomenda o uso da antibioticoterapia, porém, ainda necessitamos de mais estudos para aperfeiçoar a escolha e a posologia dos antibióticos (QUIGLEY *et al.*, 2020; SANTOS *et al.*, 2020; ACHUFUSI *et al.*, 2020; RAO *et al.*, 2018; POON *et al.*, 2019; GOTFRIED, 2021).

O objetivo deste estudo é descrever o caso clínico de uma paciente que após realizar colectomia direita por videolaparoscopia em março de 2021 evoluiu com quadro de SIBO levando a sintomas gastrointestinais sendo tratada em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) com antibioticoterapia com resolução do quadro clínico e realizar revisão da literatura.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura com relato de caso. As informações relacionadas ao caso clínico foram obtidas por meio de uma análise do caso específico.

A busca por referencial teórico ocorreu nas plataformas digitais: PubMed, Scielo, Science Direct. Foram utilizados os descritores: colectomia e SIBO. Desta busca foram encontrados

2.790 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: publicados no período de 2018 a 2020, título de publicação: gastroenterologia, tipo de artigo: diretrizes práticas e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 7 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: sinais, sintomas, exames laboratoriais e tratamento ou, com base na âncora teórica (exemplo: política nacional de humanização; diretrizes internacionais de prevenção e controle do diabetes, entre outros).

Relato de caso

Paciente retorna no quinto dia pós-operatório com queixa de distensão abdominal, diarreia líquida profusa e vômitos. Ao exame físico encontrava-se em regular estado geral, afebril, desidratada, hipotensa, taquicárdica e com má perfusão periférica. Exame físico abdominal revelou abdome distendido com ruídos hidro-aéreos aumentados, sem sinais de irritação peritoneal.

Os exames complementares laboratoriais: Hb 10g/dL, leucócitos 2500/ μ L com desvio até mielócitos, proteína c reativa 80 mg/dL, K 2,8 mmol/L, creatinina 1,0 mg/dl.

Tomografia de abdome com contraste via oral e endovenoso evidenciou distensão de

delgado e cólon, sem fatores obstrução, ausência líquido livre, ausência extravasamento contraste.

Foi encaminhada para UTI e iniciado protocolo de sepse, com introdução de Tazocin e Teicoplanina e coleta de hemocultura, coprocultura e pesquisa de clostridium que foram negativas. Após 48 horas com antibióticoterapia, foi realizado endoscopia digestiva alta com lavado duodenal e cultura negativa. Evoluiu com melhora clínica e laboratorial (leucócitos 4100/ μ L (5 % bastões), PCR 20 mg/dL, lactato 8 mmol/L, K 4,1 mmol/L) e após, recebeu alta da UTI.

Completo 7 dias de antibióticos com normalização dos exames laboratoriais e melhora dos sintomas gastrointestinais.

Retorno pós-operatório ambulatorial, paciente em bom estado geral sem queixas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No intestino delgado, em condições fisiológicas normais, há ação de inúmeros elementos que auxiliam na sua proteção contra o crescimento desordenado de bactérias. Dentre eles, ácido gástrico, sais biliares, movimentos peristálticos e a válvula ileocecal, que servem como barreira anatômica impedindo refluxo do conteúdo do cólon para o intestino, por exemplo. Quando há alteração de um desses elementos, o intestino delgado fica suscetível ao supercrescimento bacteriano (RAO *et al.*, 2018).

A etiologia do SIBO é pouco conhecida, mas sabe-se que há condições predisponentes para seu desenvolvimento, por exemplo: cirurgia com ressecção da válvula ileocecal (como colectomia direita), divertículos em delgado, alterações da motilidade do trato digestório e

uso prolongado de antibióticos com seleção de flora bacteriana. Dessa forma, os pacientes apresentam sintomas gastrointestinais, como distensão abdominal, vômitos, má absorção, diarreia, inchaço, formação de gás, etc (ACHUFUSI *et al.*, 2020; RAO *et al.*, 2018). O conjunto de sintomas e suas prováveis etiologias infere num grande debate acerca de seu diagnóstico, devido ao fato da mesma se assemelhar a outros distúrbios gastrointestinais, por exemplo, à Síndrome do Intestino Irritável (SII), sendo de suma importância a análise clínica e se possível laboratorial do paciente para dar o diagnóstico exato (ACHUFUSI *et al.*, 2020; QUIGLEY *et al.*, 2020).

A microbiota do sistema gastrointestinal é composta por fungos, bactérias e vírus, sendo as bactérias em maior quantidade. Cada parte deste sistema possui uma quantidade estimada desses microrganismos, mas sabe-se que no intestino delgado há prevalência de bactérias gram-positivas e aeróbias e no intestino grosso essa prevalência muda para gram-negativos e anaeróbios (ACHUFUSI *et al.*, 2020). Devido à falta de precisão nos dados sobre a microbiota gastrointestinal, o conhecimento sobre o SIBO fica limitado, dificultando o diagnóstico e tratamento dela (QUIGLEY *et al.*, 2020; POON *et al.*, 2019).

Na suspeita da SIBO, o médico deverá fazer uma análise clínica minuciosa do paciente a fim de fazer associação dos sintomas e histórico médico. Dessa forma, consegue-se descartar outras hipóteses como, por exemplo, a SII. No caso de suspeita de SIBO, o médico pode optar por realizar alguns exames complementares para obter a confirmação, podendo, através destes quantificar estimativamente a colônia de bactérias ou também, avaliar os

níveis séricos de vitamina B12 e folato, considerando que o crescimento bacteriano exagerado pode afetar a absorção de B12 e aumentar a concentração de folato (ACHUFUSI *et al.*, 2020; POON *et al.*, 2019).

Atualmente, há alguns exames complementares que auxiliam no diagnóstico de SIBO, dentre eles o exame considerado padrão ouro nesses casos é o aspirado duodenal, que consiste na avaliação quantitativa de bactérias do líquido aspirado. Esse exame é feito através da endoscopia digestiva alta, no qual é inserido um tubo flexível que possui uma câmera para registrar imagens do sistema digestivo e é por meio deste tubo que é coletado o líquido do intestino delgado para a realização da cultura quantitativa das bactérias. Entretanto, o custo desse exame é alto, além de ser um exame invasivo, o que o torna inviável no dia a dia na maioria dos casos (ACHUFUSI *et al.*, 2020; GOTTFRIED, 2021).

O teste respiratório de hidrogênio expirado é um bom exame diagnóstico de SIBO, mesmo tendo menor especificidade comparado ao “lavado duodenal”, porém, ele é mais acessível e não invasivo o que acarreta o seu uso com maior frequência. Esse teste utiliza a medida do hidrogênio na respiração para avaliar as possíveis condições que originam os sintomas gastrointestinais. Assim, o paciente deve fazer jejum de carboidratos e laticínios 24 horas ou na noite anterior; interromper antibióticos 4 semanas antes, este ainda não é concreto; e evitar fumar 24 horas para a realização do teste devido a estas condições que interferem na quantidade de hidrogênio, podendo alterar o resultado do exame (ACHUFUSI *et al.*, 2020; QUIGLEY *et al.*, 2020).

No início do teste o paciente deve assoprar vagarosamente num aparelho portátil chamado

Gastrolyser. Este aparelho mede a concentração inicial (basal) de hidrogênio. Depois o paciente deve ingerir uma pequena quantidade do açúcar a ser testado, por conta de o açúcar ser fermentado pelas bactérias, ao final da fermentação elas produzem hidrogênio e assim é possível avaliar a concentração na expiração do paciente. Além disso, as amostras adicionais do ar expirado no aparelho são analisadas e medido o hidrogênio a cada 15 e 30 minutos por três e até cinco horas (ACHUFUSI *et al.*, 2020; QUIGLEY *et al.*, 2020; SOCIEDADE BRASILEIRA DE MOTILIDADE DIGESTIVA E NEUROGASTROENTEROLOGIA, 2017).

Visando melhorar o diagnóstico, novas técnicas estão sendo desenvolvidas, por exemplo, teste molecular baseado na sequência de seus genes de RNA ribossômico, mas, são estudos que ainda estão no começo e precisam de melhor desenvolvimento para ser colocado em prática (ACHUFUSI *et al.*, 2020).

Devido à dificuldade do diagnóstico por exames complementares, alguns profissionais optam por iniciar o tratamento com antibióticos de maneira empírica. Mas pesando-se o risco do desenvolvimento de resistência bacteriana prejudicando tratamentos futuros (ACHUFUSI *et al.*, 2020; QUIGLEY *et al.*, 2020).

O manejo dos pacientes com SIBO consiste em identificar as causas e tratá-las, além de utilizar antibióticos para equilibrar a microbiota intestinal. Hoje, o tratamento mais recomendado é o uso do antibiótico Rifaximina, por ser de amplo espectro e não absorvível. Assim, preserva a microbiota original além de cumprir o papel de eliminar as bactérias excedentes. Outro antibiótico utilizado é a Vancomicina, que possui características similares a

Rifaximina, sendo este considerado tratamento de segunda linha (ACHUFUSI *et al.*, 2020; POON *et al.*, 2019).

Alguns estudos evidenciam que suplementos herbais e probióticos possam surtir efeito sobre os sintomas causados pelo SIBO, bem como, ajuste na dieta de maneira a consumir menos FODMAPS (oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis), por serem substâncias fermentadas pelas bactérias. Esses tratamentos alternativos, apesar de não serem tão concretos, mostram-se como boa opção devido seu baixo custo e fácil acesso. Entretanto, faz-se necessário mais estudos acerca do assunto (ACHUFUSI *et al.*, 2020; POON *et al.*, 2019).

O manejo com a paciente do caso relatado foi pautado na suspeita clínica, baseando-se no histórico recente de colectomia direita, e quadro clínico compatível com SIBO.

Além disso, a tomografia de abdome com contraste endovenoso e oral evidenciou distensão delgada e cólon sem fatores de obstrução, ausência de líquido livre e ausência de extravasamento de contraste descartando fístula ou obstrução mecânica.

Empiricamente foi introduzido Teicoplanina e Tazocin, ambos antibióticos de amplo espectro, devido à sepse foi necessário seu encaminhamento para a UTI. Após 48hrs com a antibioticoterapia a paciente evoluiu satisfatoriamente tanto na clínica quanto laboratorial que apresentou: leucócitos 4.100/mm³ (3.600 - 11.000/mm³) com 5% de bastões (evolução na maturação das células), proteína C reativa 20 mg/L (3 - 5 mg/L), ainda alterada, porém mostrando importante redução, potássio 4,1 mEq/L (3,5 - 5,5 mEq/L) e lactato 8 mmol/L (até 2 mmol/L). A cultura do aspirado duo-denal colhida por endoscopia

digestiva alta não apresentou crescimento bacteriano, tendo alta hospitalar após recuperação clínica e término da antibioticoterapia.

Na literatura recomenda-se o uso de Rifaximina como terapia padrão, além de alteração da dieta e uso de probióticos.

CONCLUSÃO

O SIBO (*Small intestinal bacterial overgrowth*) é definido como um aumento no número e/ou alteração do tipo de bactéria no trato gastrointestinal. Os sintomas clínicos podem ser gastrointestinais e inespecíficos (distensão abdominal, vômitos, má absorção, diarreia, inchaço, formação de gás), no entanto, o SIBO pode causar má absorção grave, desnutrição grave e síndromes de imunodeficiência. O fato de o quadro clínico ser semelhante a outras patologias gastrointestinais dificulta o seu reconhecimento. Os pacientes com sinais e sintomas de SIBO, em sua maioria, recebem tratamento sintomático e não para a causa base da patologia, deixando-a como subdiagnóstico.

Além disso, há dificuldade para realização do diagnóstico, devido não haver a mensuração da quantidade de microrganismos presen-

tes na microbiota natural do ser humano. Atualmente, o teste respiratório de hidrogênio expirado é um método eficaz, acessível e pouco invasivo e, portanto, mais utilizado na prática clínica. O lavado duodenal, ainda que seja indicado pela literatura como padrão ouro, é pouco utilizado devido à menor disponibilidade e alto custo. Atualmente o diagnóstico é feito com base na anamnese e exame físico, em que são avaliados os fatores de risco para SIBO.

O tratamento consiste em antibióticoterapia sendo os mais utilizados a Rifaximina e/ou Vancomicina, porém o primeiro antibiótico é o padrão ouro para o tratamento. Ainda, há estudos indicando que mudanças de hábitos alimentares e uso de probióticos favorecem o alívio dos sintomas gastrointestinais, porém, a depender do paciente não possuem a mesma eficácia.

O SIBO é distintamente um problema clínico comum e na maioria das vezes obscuro, sendo assim é um tema pouco estudado na literatura e pouco difundido no meio médico, o que nos levou a considerar o assunto para estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHUFUSI, TGO; SHARMA, A; A ZAMORA, E; MANOCHA, D. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: comprehensive review of diagnosis, prevention, and treatment methods. **Cureus**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 8860, 27 jun. 2020. Cureus, Inc.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. (org.). Detecção e Identificação de Micobactérias de Importância Médica. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/microbiologia/mod_6_2004.pdf. Acesso em: 09 ago. 2021.

POON, D; ANDREYEV, J. Gerenciamento de supercrescimento bacteriano no intestino delgado de difícil tratamento. 2019. Disponível em: <https://www.bsg.org.uk/clinical-articles-list/management-of-difficult-to-treat-small-intestinal-bacterial-overgrowth-dr-andreyev-and-dr-poon-highlight-a-case-study-on-a-difficult-case-of-sibo/>. Acesso em: 09 ago. 2021.

QUIGLEY, EMM; MURRAY, JA; PIMENTEL, MAGA Clinical Practice Update on Small Intestinal Bacterial Overgrowth: expert review. *Gastroenterology*, [S.L.], v. 159, n. 4, p. 1526, out. 2020.

RAO, SSC. *et al.* Does colectomy predispose to small intestinal bacterial (SIBO) and fungal overgrowth (SIFO)? *Clinical And Translational Gastroenterology*, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 146, 25 abr. 2018

SANTOS, ANR *et al.* The impact of small intestinal bacterial overgrowth on the growth of children and adolescents. *Revista Paulista de Pediatria*, [S.L.], v. 38, 13 jan. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MOTILIDADE DIGESTIVA E NEUROGASTROENTEROLOGIA (Brasil) (org.). Teste do Hidrogênio Expirado. 2017. Disponível em: <http://www.sbmdn.org.br/teste-do-hidrogenio-expirado/>. Acesso em: 09 ago. 2021.

Capítulo 8

AUTOPERCEPÇÃO DE SAÚDE EM IDOSOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO CONSERVADOR E HEMODIÁLISE

Tainara Rita Pezzini¹
Beatriz Mesalira Alves¹
Maria Letícia De Souza Paraíso¹
Nicole Medina Navarro¹
Bruna Prado Zabini¹
Graziely Marques Lima¹
Marcelo De Sousa Tavares²

¹Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho *campus* São Bernardo do Campo.

²Docente – Unidade de Nefrologia Pediátrica em Santa Casa de Belo Horizonte.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) tem se tornado cada vez mais prevalente em todo mundo. Diferentes condições contribuem para esta situação: proporção cada vez maior de pessoas com diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, aterosclerose, obesidade e outras condições de risco (STEVENS & LEVIN, 2013). O envelhecimento progressivo da população também contribui para este achado, pois com o tempo a função renal global, estimada através da taxa de filtração glomerular, se reduz. A despeito dos avanços tecnológicos no tratamento desta condição de saúde, poucos estudos têm se dedicado a avaliar a percepção de pacientes idosos sobre sua condição de saúde bem como suas expectativas com relação ao futuro. Uma melhor compreensão da visão destes pacientes permitiria otimizar os recursos a eles ofertados, bem como a humanização em torno do tratamento em si, visando minimizar o sofrimento decorrente da doença renal crônica. A autopercepção do estado de saúde já foi descrita como relacionada como preditor de desfechos ligados à saúde, incluindo mortalidade (IDLER *et al.*, 1999; LEE, 2000).

Contudo, a observação de que o estado geral de saúde autorreferido é relativamente estável por algum tempo, não apresentando grandes oscilações, apesar de mudanças objetivas no estado de saúde serem observáveis, é interessante e merece mais profunda investigação, justificando comparações em diferentes estágios de doenças crônicas (SCHNEIDER *et al.*, 2004).

O objetivo deste estudo é, por meio de um estudo qualitativo, preencher parte desta lacuna no cenário de pesquisa qualitativa nacional e latino-americano, avaliando a percepção do

estado de saúde e perspectivas sobre o futuro tratamento em idosos portadores de doença renal crônica em estágios 4 e 5, a partir do relato destes pacientes acerca da sua condição de saúde e sua perspectiva quanto ao futuro do tratamento nos 12 meses seguintes utilizando a técnica de análise de conteúdo. Também, deseja-se comparar as faixas etárias entre 65 e 74 anos e um segundo grupo com mais de 75 anos, além de comparar eventuais diferenças envolvendo sexo, escolaridade e estado conjugal na análise de conteúdo das entrevistas.

MÉTODO

Trata-se de um estudo qualitativo baseado em entrevistas feitas com pacientes convidados, com idade igual ou maior que 65 anos, com DRC estágios 4 (tratamento conservador) e 5 (hemodiálise) e que foram acompanhados por, pelo menos, 3 meses em 2 clínicas de Nefrologia em São Paulo – SP, Brasil. Após convite a participar do estudo, foi realizada a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e nos casos em que houve concordância com o mesmo, foram coletados dados demográficos (sexo, idade, anos de escolaridade, estado civil, tempo de doença). Após a leitura e autorização através do termo de consentimento livre e esclarecido dado aos pacientes e acompanhantes, as entrevistas foram conduzidas e gravadas. A entrevista foi sempre conduzida por duas pessoas e após, foram transcritas e analisadas. A codificação das entrevistas deu-se através do uso software RQDA (*R-based Qualitative Data Analysis*) com base no software R/plataforma e seguiu-se as recomendações do COREQ (*Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research*) para estudos qualitativos.

O referencial teórico para avaliar as entrevistas incluiu uma abordagem fenomenológica e uma teoria fundamentada através desse estudo transversal qualitativo, com perguntas abertas, como: “Como você vê o seu estado de saúde atual?”, “Como o senhor (a) se vê no futuro?”, “O que o senhor (a) acha que é importante na sua saúde hoje?”, “O que gostaria de melhorar?” e “Como o senhor (a) se imagina daqui a um ano?”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O acometimento renal conhecido como DRC é um problema de Saúde Pública, designada por lesão renal ou uma taxa de filtração glomerular (TFGe) inferior a 60 mL/min/ 1,73 m² por 3 meses ou mais, independente da causa. Sendo a etiologia da DRC inclui principalmente, comorbidades sistêmicas e

primárias, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito, obesidade e sedentarismo, que causam uma agressão lenta ao parênquima renal e ao longo da vida é substituído por tecido fibroso (TITAN *et al.*, 2013).

O estudo fundamentou-se em 15 entrevistas, coletadas entre outubro de 2018 e julho de 2019. Contaram com 8 pacientes do sexo masculino e 7 pacientes do sexo feminino, com idade média de 75,8 ± 7,9 anos, dentre eles, 4 realizavam tratamento conservador e 11 hemodiálises, conforme **Tabela 8.1**. A partir do programa usado, RQDA, foram gerados os grupos, de acordo com o predomínio de contextos semelhantes, sendo eles: associadas à etiologia da DRC (3 códigos), início da diálise (3 códigos) e adaptação ao tratamento (6 códigos).

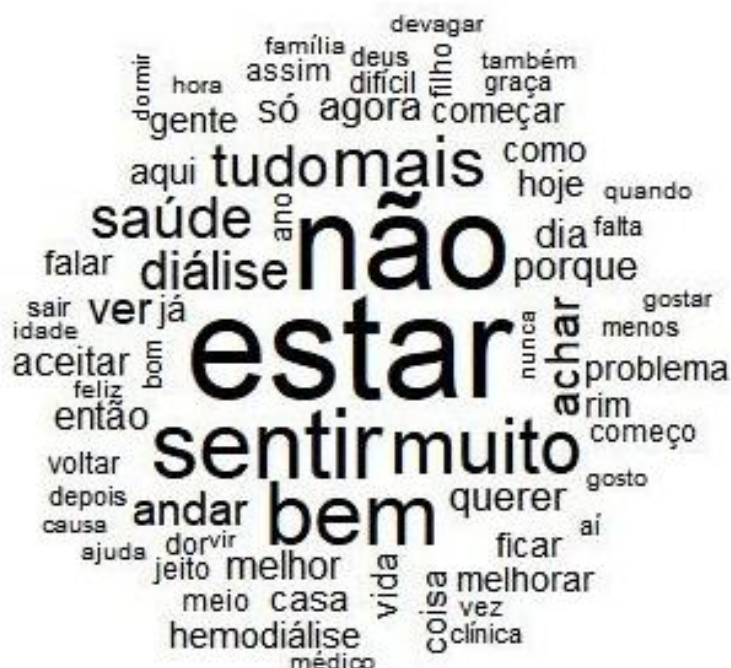
Tabela 1. Tabela das características clínicas e demográficas de pacientes incluídos no estudo.

Número do paciente	Idade (anos)	Sexo	Tratamento
1	78	Masculino	Hemodiálise
2	73	Masculino	Conservador
3	87	Feminino	Conservador
4	76	Feminino	Conservador
5	86	Feminino	Hemodiálise
6	66	Masculino	Hemodiálise
7	72	Feminino	Hemodiálise
8	73	Feminino	Hemodiálise
9	72	Masculino	Hemodiálise
10	71	Masculino	Hemodiálise
11	66	Feminino	Hemodiálise
12	65	Masculino	Hemodiálise
13	91	Masculino	Hemodiálise
14	80	Masculino	Hemodiálise
15	81	Feminino	Conservador

A percepção de saúde é majoritariamente desfavorável nesses pacientes, vide as palavras

mais frequentes ditas nas entrevistas conduzidas, **Figura 8.1**.

Figura 8.1 Imagem de nuvem de palavras mais frequentes ditas nas entrevistas conduzidas



Legenda: Imagem de nuvem de palavras mais frequentes ditas nas entrevistas conduzidas

A principal percepção relatada pelos pacientes foi a limitação corporal conforme a progressão da doença e sua reação a ela, conforme alguns exemplos de extratos:

“[...] agora, depois que eu constatei esse problema renal, eu comecei a sentir meu corpo mais velho, menos operante.” (paciente 2, 73 anos, masculino);
 “[...] há 2 meses comecei a sentir minhas pernas fracas e ficou difícil para andar, mas se eu conseguisse andar mais, seria muito bom.” (paciente 10, 71 anos, masculino).

Tais impressões apontam para um potencial de melhora da autopercepção do estado de saúde, caso seja otimizada a capacidade motora destes idosos. Verificou-se assim, intrinsecamente, a associação da doença com a perda da liberdade e sua sobreposição na iden-

tidade e influência significativa da qualidade de vida dos idosos, permeada por renúncias e cerceamento da liberdade de escolha. Sendo um fator decisivo a ser considerado na relação com o estágio e progressão da doença e subsequente tratamento associado (CAVALCANTE *et al.*, 2015).

A importância da família como principal suporte para enfrentar a doença também foi relatada pelos pacientes:

“[...] É a convivência com familiares que ajuda, como filhos e netos. (paciente 1, 78 anos, masculino);
 “[...] me sinto bem, mas com a ajuda da minha filha. Ela me ajuda bastante. Não tenho limitação por causa dos rins. A gente descobriu que não tinha um rim agora, faz uns 5 anos, mais ou menos. Até eu falei: “Nossa, e se um dos meus filhos precisasse? Aí sim a gente ia

descobrir mais cedo.” (paciente 15, 81 anos, feminino).

Na literatura relacionada à autopercepção pelos pacientes portadores de DRC, diversos fatores já foram identificados como importantes no lidar com esta condição clínica. A capacidade de viajar e receber cuidados em casa, impactos na família e tempo de diálise são levados em consideração pelos pacientes ao escolher a modalidade de terapia substitutiva. Iniciativas como a SONG (Standardised Outcomes in Nephrology – Hemodialysis_SONG-HD) (TONG *et al.*, 2007) foram decisivas para a inclusão de expectativas dos pacientes em hemodiálise em estudos clínicos. Dentre as características positivas relatadas por pacientes como importantes no tocante à escolha da TRS encontram-se: liberdade, conveniência (diálise domiciliar), autocuidado, eficácia, simplicidade (diálise domiciliar), inclusão social (diálise em centro) e segurança (diálise em centro). A diálise domiciliar no Brasil é quase que exclusivamente a peritoneal, já que a hemodiálise domiciliar não é regulamentada no país. Já os pontos negativos foram: confinamento, risco (rejeição de transplante, morte em cirurgia, infecções pela diálise peritoneal, ou urgências na diálise domiciliar), carga familiar (se considera fardo para a família), dor (muitos procedimentos), compromisso com horário, subordinação (centro de diálise), acesso da diálise (imagem corporal), autocuidado (não ser competente quanto os profissionais de saúde), impermanência (transplante e DP como terapia de curto prazo), mudanças na casa (adaptações para diálise domiciliar). Idade do paciente, comorbidades e localização geográfica, também influenciaram na escolha da modalidade de tratamento. Assim, ao escolher a modalidade de terapia substitutiva renal, os pacientes cos-

tumam levar em consideração qual vai proporcionar uma melhor qualidade de vida, sem dar preferência para o tratamento que oferece maior expectativa de vida (MORTON *et al.*, 2010).

Outro ponto importante na DRC, é a comunicação entre os profissionais de saúde e o paciente com DRC. Um estudo qualitativo com pacientes renais crônicos, mostrou que a avaliação dos pacientes sobre o atendimento médico foi predominantemente negativa, ressaltando que as consultas o tornaram mais cuidadosos em relação à doença, no entanto, confusos sobre seus papéis na autogestão do cuidado, assim como, temerosos em relação ao futuro. Essa perspectiva negativa, ocorreu devido a troca desigual entre o paciente e o provedor de saúde, uma vez que o paciente tem expectativa de troca de informações com o médico, que em muitas ocasiões acaba por se restringir aos resultados de exames, se apegando aos valores numéricos, como por exemplo, o valor da creatinina sérica, sem mesmo explicar ao paciente o porquê de estar alterada ou para que serve. O mesmo ocorre com as trocas de medicamentos realizadas pelos médicos sem dar nenhuma satisfação para o paciente do motivo, havendo relato por parte de um paciente frente a essas alterações repentinas como de “pingue-pongue”. Assim, o médico não estabelece estratégias de comunicação para fornecer informações sobre o paciente, sua doença, trajetória, situação e resolução; dúvidas que não serão esclarecidas caso o paciente não tenha acesso à internet ou alguém que pesquise para ele. Portanto, essa troca desigual percebida pelos pacientes, pode resultar em desmotivação e desconfiança por parte dos mesmos (VAN-DENBERG *et al.*, 2018).

O paciente com DRC se torna gestor de sua doença, passando de um processo até então

passivo para um processo ativo, tendo que mudar hábitos de vida e passar por consultas de monitoramento constantes, de tal modo a demandar que os profissionais de saúde lancem mão de técnicas de comunicação que envolvam o paciente nesse processo. Estudos sugerem que pacientes com DRC não compreendem a necessidade da alta frequência de consultas de monitoramento, devido à falta de conhecimento sobre a DRC, como também à comunicação precária oferecida pelos médicos. Por esse motivo, se faz necessária a análise de discurso, ferramenta que pode ajudar na melhora da comunicação médico-paciente (VANDENBERG *et al.*, 2018).

O diagnóstico precoce, juntamente com o encaminhamento ao nefrologista é de suma importância. Tal intervenção inicial proporciona a possibilidade de medidas preventivas, com potencial de retardar ou, até mesmo interromper a progressão para estágios mais avançados. Outra medida relacionada envolve o manejo integral do paciente, com envolvimento multiprofissional, introdução gradual de conhecimentos inerentes à doença renal e sua progressão e assim auxílio a adaptação e adesão, estando relacionados a diminuição da morbidade e mortalidade iniciais, além de menos visitas ao pronto-socorro e hospitalizações mais curtas. A fase de início do tratamento engloba também a incorporação de diversos fatores, tais como a nova percepção consequente de saúde, relacionada a adesão das exigências do tratamento e subsequentes limitações associadas (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

CONCLUSÃO

A DRC é um problema de saúde pública e afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Os pacientes com DRC, especialmente nos estágios IV e V, relatam limitações corporais e sua reação a elas como questões importantes em relação à DRC. A ênfase na melhoria dos sintomas e condições relatadas deve ser considerada pela equipe multiprofissional, a fim de melhorar a qualidade de vida neste grupo de pacientes.

Medidas de prevenção primária e secundária são de suma importância para evitar quadros clínicos como os relatados neste estudo, sendo elas: primária, promoção de dietas saudáveis em informativos, nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), evidenciando os malefícios, sendo eles a obesidade, e consequente risco de HAS, síndrome metabólica e DRC. Já a secundária, de forma a promover o diagnóstico precoce e tratamento imediato, a partir do controle de HAS bem como controle glicêmico em diabéticos bem como de peso (TITAN *et al.*, 2013).

Esta pesquisa foi realizada com idosos e tem como perspectiva, novas pesquisas qualitativas com os familiares e cuidadores destes pacientes, haja vista que devido às limitações dos pacientes em estágio avançado da DRC, por vezes seus cuidadores também são desafiados não somente pela gravidade da doença renal crônica, como também pela carga emocional que tais limitações impõem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CAVALCANTE, MCV. *et al.* Chronic kidney disease patients in the productive phase: perception of limitations resulting from illness. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 25, n. 4, p. 484, 2015.
- IDLER, ER. *et al.* The meanings of self-ratings of health: a qualitative and quantitative approach. *Res. Aging*, v.21, p. 458–476, 1999.
- LEE, Y. The predictive value of self-assessed general, physical and mental health on functional decline and mortality in older adults. *J. Epidemiol. Community Health*, v. 54, p. 123–129, 2000.
- MORTON, RL. *et al.* Patient Views About Treatment of Stage 5 CKD: A Qualitative Analysis of Semi Structured Interview. *American Journal of Kidney Diseases*. v. 55, p. 431-440, 2010.
- OLIVEIRA, APB. *et al.* Quality of life in hemodialysis patients and the relationship with mortality, hospitalizations and poor treatment adherence. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 38, p. 411-420, 2016.
- SCHNEIDER G. *et al.* What influences self perception of health in the elderly? The role of objective health condition, subjective well-being and sense of coherence. *Arch Gerontol Geriatr*, v. 39, p. 227–237, 2004.
- SETTE, L. *et al.* Doença Renal Crônica. In: TITAN, Silvia *et al.* *Princípios Básicos de Nefrologia*. Artmed. p. 100-127, 2013.
- STEVENS P.E., LEVIN A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. *Ann Intern Med*. v. 158, p. 825-830, 2013.
- TONG A *et al.* Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. v. 19, p. 349-357, 2007.
- TONG A *et al.* Investigators. Establishing Core Outcome Domains in Hemodialysis: Report of the Standardized Outcomes in Nephrology-Hemodialysis (SONG-HD) Consensus Workshop. *Am J Kidney Dis*. v. 69, p. 97-10, 2017.
- VANDENBERG AE. *et al.* Patient discourse on chronic kidney disease monitoring: a qualitative study at a Veterans Affairs Renal Clinic. *BMC Nephrol*. v. 19, p. 183, 2018.

Capítulo 9

EFEITOS HORMONAIS RELACIONADOS À INGESTÃO ALIMENTAR

Paula De Sousa Corrêa¹

Paulo Henrique De Lazarini Werebe²

Bianca Trovello Ramallo³

1Discente – Acadêmica de Medicina da Universidade Nove de Julho – São Bernardo do Campo.

2Discente – Acadêmico de Medicina da Universidade Nove de Julho - Guarulhos

3Docente – Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: Hormônios; Ingestão alimentar; Obesidade.

INTRODUÇÃO

Ao longo do tempo, a alimentação humana transformou-se através da revolução da indústria de alimentos. Segundo o Panorama de Segurança Alimentar e Nutricional de 2019, relatório feito pelas Nações Unidas, a prevalência da obesidade em adultos na América Latina e no Caribe triplicou em relação aos dados de 1975. O aumento do consumo de alimentos ultraprocessados, altamente calóricos e de baixo valor nutricional mudaram o panorama do indivíduo, causando distúrbios hormonais relacionados à ingestão alimentar e agravando a pandemia da obesidade (DENIS, *et al.*, 2015).

A causa da obesidade é multifatorial e está relacionada com mecanismos ambientais, psicológicos e biológicos. Além disso, a obesidade também está associada com o desequilíbrio no balanço energético, ou seja, entre o gasto energético e a ingestão alimentar. A diabetes mellitus do tipo 2 (DM II) é a comorbidade mais comum em indivíduos obesos.

O objetivo deste estudo foi discutir as mudanças hormonais relacionadas à ingestão alimentar causadas pela obesidade.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período entre abril e maio de dois mil e vinte e um, por meio de pesquisas nas bases de dados “*National Library of Medicine*” (PubMed) e em livros relacionados a endocrinologia. Os Descritores em Ciência da Saúde (DeCs) utilizados na pesquisa do PubMed foram “*obesity*”, “*intake food*” e “*hormones*”.

Os critérios de inclusão foram para a pesquisa na base de dados foram: artigos no idioma inglês; publicados no período de 2011 a 2021 e que abordavam assuntos relacionados

a pesquisa, ensaios clínicos e estudos controlados e randomizados. Os critérios de exclusão foram: artigos de revisão e meta-análise e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

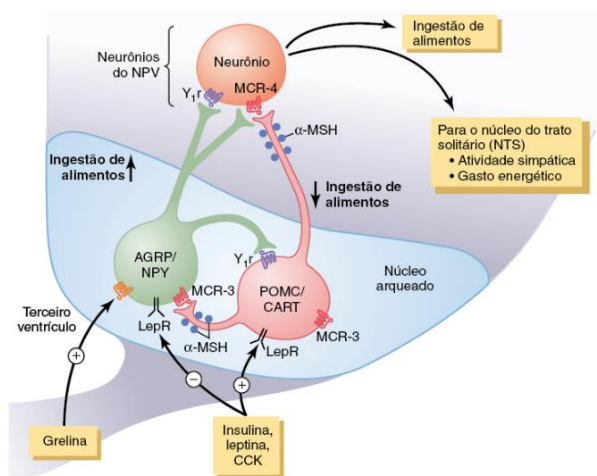
Além disso, foram utilizados livros que abrangiam os temas de endocrinologia clínica e de obesidade, publicados no período de 2017 a 2021.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Regulação central

A regulação da ingestão alimentar ocorre no hipotálamo, especialmente no núcleo arqueado. Os neurônios pró-opiomelanocortina (POMC), o hormônio estimulante de α -mela-nócito (α -MSH) e o transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina (CART), quando ativados diminuem a ingestão alimentar e aumentam o gasto energético. Em contrapartida, a ativação dos neurônios que sintetizam a proteína relacionada ao agouti (AGRP) e o neuro-peptídeo Y (NPY), aumentam a ingestão alimentar e reduzem o gasto energético. Os três principais hormônios responsáveis pela regulação do apetite são: a insulina, a grelina e a leptina. A grelina, hormônio sintetizado pelas células do fundo do estômago, ativam os neurônios AGRP/NPY sinalizando a ingestão de alimentos. A insulina e a leptina ativam os neurônios POMC/CART e inibem AGRP/ NPY, portanto, reduzem a ingestão alimentar. Indivíduos obesos possuem resistência à insulina e à leptina, sendo caracterizados como hiperleptinêmicos e hiperinsulinêmicos. Isso ocorre devido ao excesso de tecido adiposo branco, que é responsável pela síntese de leptina e secreção de citocinas pró-inflamatórias, por exemplo, o fator de necrose tumoral alfa e interleucinas 2 e 6. O TNF- α , interfere negativamente na via de sinalização da insulina, impedindo a captação de glicose (DENIS, *et al.*, 2015).

Figura 9.1 Controle do equilíbrio energético no núcleo arqueado



Fonte: Modificada de Barsh e Schwartz, 2002

Regulação periférica

Os sinais periféricos enviados ao sistema nervoso central são feitos pelo sistema gustatório, trato gastrointestinal (TGI), fígado, veia porta, pâncreas e tecido adiposo (BOGUSZEWSKI; OBERGER, 2021).

As papilas gustatórias, localizadas na cavidade oral, são responsáveis pela indução e inibição da ingestão alimentar por meio da percepção do gosto dos alimentos (BOGUSZEWSKI; OBERGER, 2021).

Os principais peptídeos do trato gastrointestinal relacionados ao controle da ingestão alimentar são a grelina, colecistocinina (CCK), peptídeo YY (PYY) e peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1). A grelina atua no sistema de recompensa, controla a motilidade gástrica e regula as adipocinas. A CCK, produzida no duodeno e no jejuno e secretada pelas células entero-endócrinas, aumenta a produção das enzimas pancreáticas, aumenta a contração da vesícula biliar e inibe o esvaziamento gástrico. O PYY, sintetizado por todo o TGI, reduz a motilidade intestinal, a secreção e o esvaziamento gástrico. As células intestinais secretam GLP-1, que age como incretina, regulando o metabolismo da glicose por meio do aumento da secreção de insulina e diminuição da secreção

de glucagon. Todos esses peptídeos são responsáveis pela redução da ingestão alimentar, com exceção da grelina, que promove o aumento do apetite (BOGUSZEWSKI; OBERGER, 2021).

A função metabólica é exercida pelo fígado, especialmente pela veia que transporta os nutrientes absorvidos até a circulação sangüínea (BOGUSZEWSKI; OBERGER, 2021).

Já o pâncreas, secreta insulina de acordo com a alimentação e nutrientes ingeridos. Esse hormônio atravessa a barreira hematoencefálica e chega ao núcleo arqueado, ativando POMC/CART, por meio da via de sinalização AMPK, inibe NPY/AGRP e mTOR, causando a diminuição da ingestão alimentar (BOGUSZEWSKI; OBERGER, 2021).

A principal adipocina secretada pelo tecido adiposo é a leptina, que tem seus níveis aumentados no período pós-prandial e reduzidos no jejum. Esse hormônio age no hipotálamo levando a redução da fome e aumento da saciedade e do gasto energético. Dessa forma, há estimulação dos peptídeos anorexígenos POMC/CART e inibe os peptídeos orexígenos NPY/AgRP (BOGUSZEWSKI; OBERGER, 2021).

CONCLUSÃO

Portanto, sabendo que pessoas obesas possuem muito tecido adiposo, conclui-se que estes possuem maiores quantidades de leptina e que apresentem resistência à ação dele. A leptina e a insulina são hormônios anorexígenos, ou seja, que diminuem a sensação de fome, os indivíduos que possuem resistência a eles, terão aumento da ingestão alimentar e redução do gasto energético, levando-os ao ganho de peso. O balanço energético positivo pode ser causado por distúrbios neuronais, endócrinos e adipocitários e intestinais. Dessa forma, o envolvimento de várias substâncias relacionadas ao ganho de peso e a identificação dos centros e as evidências das interações mostram a complexidade da homeostase energética e do comportamento alimentar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARSH, GS.; SCHWARTZ, MW. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nature Reviews Genetics*, [S.L.], v. 3, n. 8, p. 589, 2002.

BOGUSZEWSKI, CL.; OBERGER, J. Fisiopatologia e Laboratório: regulação periférica do balanço energético. In: MANCINI, MC *et al.* *Tratado de Obesidade*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. Cap. 10 p. 68.

DENIS, RGP. *et al.* Palatability Can Drive Feeding Independent of AgRP Neurons. *Cell Metabolism*, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 646, 2015.

Capítulo 10

EXTERIORIZAÇÃO DE IMPLANTE SUBDÉRMICO LIBERADOR DE ETONOGESTREL: UM RELATO DE CASO

Amanda Duarte De Sena¹

Maria Luiza Menezes De Seixas Pinto¹

Ana Caroline Grilo De Paiva¹

Juliana Barbosa De Sousa¹

Isadora Caldas Gabriel¹

Giusara Zuley Curvelo Rosado¹

Gabriela Mendes De Sousa¹

Larissa Munhon¹

Leryane Marques De Araújo Blaszkowski²

¹ Discentes Universidade Nove de Julho - Campus São Bernardo do Campo

² Docente Universidade Nove de Julho - Campus São Bernardo do Campo

INTRODUÇÃO

A forma como a mulher se introduz no mercado de trabalho ao longo dos anos têm mudado e, com isso, houve a necessidade de alterações na forma de controle da natalidade buscando planejamento familiar através de métodos contraceptivos eficazes, que levem em consideração questões culturais, sociais e econômicas (COSTA *et al.*, 2013).

O uso de contraceptivos reversíveis de longa duração (LARCs) têm ganhado destaque nas indicações, quando comparados aos métodos de curta duração, por apresentarem maiores taxas de eficácia e não dependerem da intervenção diária da usuária, garantindo a continuidade e um planejamento familiar seguro por tempo prolongado (BENANGIANO, *et al.*, 2015). Além do implante subdérmico liberador de etonogestrel (ENG), a classe dos LARCs compreende também o dispositivo intrauterino de cobre (DIU-cu) e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG; BRAGA & VIEIRA; 2015).

Composto por uma haste com 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro, constituído por Etonogestrel, o implante age de modo a bloquear a ovulação e aumentar a espessura do muco cervical, reduzindo a motilidade do espermatozoide. Posto isso, a inserção do implante subdérmico é por meio de anestesia local na parte interna do braço não dominante, sendo um método de rápida colocação e altamente eficaz, com uma taxa de falha de 0,05%, se sobressaindo a métodos definitivos como a laqueadura tubária (MONTENEGRO-PEREIRA, *et al.*, 2005).

Estudos que avaliaram a tolerabilidade e segurança do implante subdérmico liberador de etonogestrel concluíram que, de maneira geral, o método tende a ser bem tolerado pelas usuárias. A taxa de descontinuação entre as

usuárias selecionadas para o estudo foi de 32,7% e a cefaleia foi a causa mais comumente relatada dentro dos eventos adversos (BLUMENTHAL, *et al.*, 2008).

Sendo assim, o objetivo deste estudo é relatar um caso raro de exteriorização de implante subdérmico de etonogestrel, visto que não há muitas referências literárias que abordam casos como este.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura com base no relato de caso de uma primípara que após o uso de sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, anticoncepcional oral e implante subdérmico liberador de etonogestrel por 3 anos, apresenta reações no local de inserção do seu segundo implante, caracterizando uma complicação rara de exteriorização. As informações relacionadas ao caso clínico foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com paciente e registro fotográfico dos laudos diagnósticos.

A busca por referencial teórico ocorreu por meio das plataformas digitais: Scielo, LILACS e PubMed, bem como em livros científicos recentes. Foram utilizados os descritores: Falha Contraceptiva, Hormonal, Implante Subcutâneo. Desta busca foram encontrados artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, espanhol e português; publicados no período de 2000 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente o objetivo do estudo e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram dez artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando o prognóstico e acompanhamento da paciente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em nossa atualidade, o planejamento familiar possui grande ascendência e trata-se de uma questão de saúde pública (BRASIL, 2004), tendo como ferramentas a disseminação de informações a respeito da saúde reprodutiva e elaboração de plataformas de assistência à saúde das mulheres. Como uma dessas plataformas dispomos da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PNAISM), criada no ano de 2004 pelo Ministério da Saúde baseado no Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher (PAISM) de 1983 (BRASIL, 2004). O PNAISM, de forma mais abrangente, traz junto com a integralidade e promoção de saúde das mulheres, o planejamento reprodutivo associado ao planejamento familiar.

Tendo em vista a crescente atuação das mulheres no mercado de trabalho e o declínio da taxa de fecundidade por mulher comparado há vinte anos (BRASIL, 2004), o planejamento familiar torna-se um grande autor e ferramenta, utilizando como principal recurso, agentes contraceptivos (BENAGIANO, *et al.*, 2015) a fim de evitar gestações não planejadas, trazer um maior conforto e segurança às mulheres em suas relações conjugais ou extraconjugais. Além disso, visa também atender e respeitar sempre seus direitos sexuais e reprodutivos, não mais agindo como uma forma de controle da natalidade feita pelo Estado. Os métodos contraceptivos dessa

maneira, convertem-se em fortes componentes do planejamento familiar.

Desse modo, contemplar a saúde das mulheres de maneira integral e em todos os instantes de sua vida fértil se torna significativo na escolha do método contraceptivo ideal para cada usuária, sendo essa escolha feita de maneira individualizada de acordo com suas necessidades (BRASIL, 2004), assim como a praticidade e segurança com base em suas rotinas.

A oferta de métodos contraceptivos ocorre de maneira desigual entre as mulheres de nosso país, isso devido a disparidades nas questões culturais, sociais e econômicas enfrentadas por elas diariamente (BRASIL, 2004). Essa problemática serve de reforço para a necessidade da existência de políticas voltadas para a disseminação de planejamentos reprodutivos.

Dentre os métodos contraceptivos, destaca-se a classe dos LARCs que em comparação a outros métodos, se mostra altamente eficaz por fornecer duração de pelo menos três anos às mulheres que optarem por esse método, resultando em alta taxa de continuidade (ROCCA, *et al.*, 2021) principalmente em mulheres que não possuem pleno acesso a sistemas de planejamento familiar (BENAGIANO, *et al.*, 2015).

Os LARCs compreendem o dispositivo intrauterino de cobre ou liberadores de levonorgestrel e o implante subdérmico. Dos implantes subdérmicos, o único disponível no Brasil é o implante subdérmico liberador de etonogestrel (ENG) que apresenta uma taxa de falha de 0,05%, tornando-se um método muito eficaz na esfera da contracepção (BRAGA & VIEIRA, 2015).

No entanto, com base na literatura, ainda sobre o implante liberador de etonogestrel, os

estudos dão maior enfoque à eficácia do método (BRAGA & VIEIRA; 2015) e pouco se menciona a respeito de seus efeitos adversos e taxas de rejeição (BLUMENTHAL, *et al.*, 2008). Outro ponto a ser considerado é que nem sempre as pacientes estão cientes das chances de exteriorização do implante, que mesmo mínimas, existem e devem ser expostas e discutidas com o médico antes da inserção.

Tendo em vista a falta de descrições na literatura relativa às taxas de rejeição, exibimos o seguinte relato de caso de uma paciente do sexo feminino, 34 anos, primípara que retorna ao consultório ginecológico 4 dias após a colocação do implante subdérmico de etonogestrel com queixa de dor, hiperemia e presença de pus no local de inserção do implante subdérmico, suspeitando-se de celu-

lite bacteriana e iniciando tratamento com antibiótico. Sem resolução do quadro, a paciente procura assistência novamente, onde foi constatada a exteriorização por completo do implante, 7 dias após a inserção (**Figura 10.1**). Paciente relata uso prévio de SIU-LNG em 2015, pelo período de um ano, até a necessidade de remoção decorrente de ectopia do dispositivo, que se encontrava abaixo do orifício interno do colo uterino. Após a retirada do dispositivo, a paciente fez uso de anticoncepcional oral por um ano, quando optou pelo implante subdérmico em 2017, permanecendo com ele até 2020, quando se fez necessária a troca por um novo implante.

Figura 10.1 Imagens da exteriorização do implante subdérmico liberador de etonogestrel na paciente citada no relato de caso

Legenda: Quatro dias após a inserção do implante subdérmico (A). Exteriorização completa após sete dias da inserção do implante (B). **Fonte:** Imagens disponibilizadas pela paciente em abril do ano de 2020.



Portanto, mesmo com inúmeros estudos direcionados aos implantes liberadores de etonogestrel e seus efeitos no organismo, se faz necessário mais estudos a respeito das taxas de rejeição e fatores de risco existentes ou não, que possam estar associados a essa ocorrência.

CONCLUSÃO

Apesar das inúmeras publicações a respeito das altas taxas de segurança, eficácia e

continuidade acerca da utilização do implante subdérmico liberador de etonogestrel, são descritos na literatura a respeito dos efeitos adversos mais frequentes em relação ao uso do implante: mudanças no padrão de sangramento, cefaleia, mastalgia, acne, ganho de peso, labilidade emocional; sendo citado pouco ou nada quanto à ocorrência de exteriorização do implante, fazendo-se então necessária a divulgação desse relato de caso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENAGIANO G, *et al.* Long-acting hormonal contraception. *Womens Health (Lond)*. 2015 Nov;11(6):749-57.

BERNARDO P, Ramírez; María P; Arévalo, Laura; K. Guio, Jenniffer. Factores Relacionados con la Tasa de Error del Implanon. [Apresentado no 2º Congresso Internacional de Investigación en Ciencias de la Salud, Educación y Música 2016; Nov 17,18 e 19 Bogotá, COL]

BLUMENTHAL PD, *et al.* Tolerability and clinical safety of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008 Jun;13 Suppl 1:29-36.

BRAGA GC, VIEIRA CS. Anticoncepcionais reversíveis de longa duração: Implante Liberador de Etonogestrel (Implanon®). *Femina*, 7-14, 2015.

COSTA A, *et al.* História do planejamento familiar e sua relação com os métodos contraceptivos. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 37, n. 1, p. 74-86, 4 jul. 2013.

FUNK S, *et al.* Implanon US Study Group. Segurança e eficácia de Implanon, um contraceptivo implantável de haste única contendo etonogestrel. *Contracepção*. v. 71, p. 319-26, 2005.

MONTENEGRO-PEREIRA E, *et al.* Implantes anticonceptivos. *Perinatol. Reprod. Hum*. v.19, n.1, p.31-43, 2005.

NAZARÉ GO, *et al.* Caracterização do Perfil de Mulheres Submetidas a Implantação do Método Contraceptivo Implanon em uma Unidade de Referência no Município de Santarém, PA. 21 dez. 2017.

Política nacional de atenção integral à saúde da mulher: princípios e diretrizes / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

ROCCA ML, *et al.* Safety and Benefits of Contraceptives Implants: a systematic review. *Pharmaceuticals*, [S.L.], v. 14, n. 6, p. 548, 2021

..

Capítulo 11

MICROBIOTA INTESTINAL E RISCO CARDIOMETABÓLICO

André Luis Lima Ruas¹
Angélica Camila Almeida¹
Geovani Dantas Batista¹
Hallian Fernandes Madureira¹
Yasmin Leite Campos¹

1.Docente da Universidade Nove de Julho - campus São Bernardo do Campo

Palavras-chave: Microbiota-intestinal; Cardiometabólico; Bactérias

INTRODUÇÃO

Microbiota intestinal refere-se à população de microrganismos, principalmente bactérias anaeróbias, que habitam o trato gastrointestinal humano e contribuem para os processos de absorção de nutrientes, defesa contra patógenos e regulação do sistema imune. Diversos estudos têm demonstrado uma relação multifatorial complexa entre estes organismos com seu hospedeiro, com interferência da dieta e estilo de vida, e sua influência no desenvolvimento de diversas comorbidades, dentre elas, as cardiovasculares (ANDRADE *et al.*, 2014; BARTOLOMAEUS *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2021; MARTINS *et al.*, 2018; MORAES *et al.*, 2014; TANG *et al.*, 2017; XU *et al.*, 2020).

Contudo, ainda existem lacunas e incertezas quanto ao entendimento da associação entre estes micro-organismos com seus hospedeiros (MORAES *et al.*, 2014).

Esse estudo objetiva abordar uma revisão integrativa que traz fatores que discorrem acerca das correlações diretas e indiretas das bactérias intestinais, principal objeto de estudo desta revisão, com seu hospedeiro junto a influência do meio, fatores genéticos e hábitos de vida, a fim de se melhor entender o papel desses seres que cada vez mais se mostram importantes na gênese de doenças e na promoção de saúde.

MÉTODO

Este capítulo trata-se de uma revisão integrativa, através da busca de artigos nas bases de dados SciELO, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, realizada no período de maio até agosto do ano de 2021, onde foram analisados

14 artigos publicados entre os anos de 2009 e 2021, utilizando os descritores: microbiota intestinal, doenças cardiovasculares e probióticos. A seleção ocorreu através de vários critérios, como artigos publicados em inglês, alemão e português que fossem disponibilizados na íntegra. Para a exclusão foram utilizados os seguintes critérios: artigos cuja temática não existia nenhuma correlação com o tema tratado nesta revisão integrativa, ou seja, os quais não relacionavam em seu conteúdo a abordagem sobre a microbiota intestinal bem como nenhum subtópico correlacionado aos múltiplos fatores que desencadeiam os riscos cardiometabólicos envolvidos com as alterações do microbioma intestinal; artigos que foram publicados antes de 2009 e publicações científicas as quais não estavam disponíveis na íntegra de forma completamente irrestrita em plataformas digitais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A microbiota intestinal humana

A microbiota intestinal (MI) é o maior microecossistema do corpo humano e é definida como o conjunto de micro-organismos que povoam o trato gastrointestinal, aos quais citam-se fungos, vírus, e principalmente bactérias anaeróbias dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, sendo estes últimos representantes de cerca de 92% da MI e que, em condições de equilíbrio, não causam doenças. Dentre as principais funções desses seres, destacam-se as ações imunorreguladoras, metabólicas e nutricionais. Estes são simbióticos com seu hospedeiro de forma a facilitar a absorção e o metabolismo dos alimentos (proteínas, gorduras e carboidratos), e contribuir para a homeostase do indivíduo, porém mudanças na pro-

porção destes micro-organismos podem desencadear efeitos contrários (BARTOLOMAEUS *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2021; LUZ *et al.*, 2020; MORAES *et al.*, 2014; XU *et al.*, 2020).

Diversos estudos têm correlacionado os riscos cardiometabólicos às bactérias que colonizam o trato gastrointestinal, demonstrando que essas podem ser agentes etiopatogênicos das doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) como obesidade, hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e as dislipidemias. Isso deve-se ao fato de que a variabilidade desses microrganismos pertencentes a MI está diretamente relacionada aos fatores ambientais, comportamentais, genéticos e características individuais, os quais incluem hábitos alimentares, modo de nascimento e idade que podem interferir no processo de saúde e doença de um indivíduo ao longo de sua vida (CHI *et al.*, 2017; MORAES *et al.*, 2014).

Quando ocorre uma disbiose, que significa uma alteração na totalidade da microbiota, o indivíduo pode desenvolver doenças como males gastrointestinais, neurodegenerativos, cardiovasculares como a hipertensão, aterosclerose e insuficiência cardíaca, além de insuficiência renal crônica, diabetes tipo 2 e obesidade. Em relação aos indivíduos obesos, estes possuem sua microecologia diferente de pessoas magras, pois normalmente pessoas com obesidade possuem a disbiose na sua microbiota, gerando a menor diversidade microbiana com menor proporção de Akkermansia muciniphila, Faecalibacterium prausnitzii e Bacteroidetes em relação a Firmicutes (BARTOLOMAEUS *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2021; LUZ *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2020).

Ademais, a microbiota intestinal humana pode fermentar carboidratos indigeríveis, como o SCFAs (ácidos graxos de cadeia curta), estes que previnem a obesidade, regulando a

energia aumentando o seu gasto e diminuindo o apetite. Além disso, o succinato, também carboidrato indigerível, pode afetar o metabolismo lipídico, pois pode aumentar a gliconeogênese e, assim, uma alteração que gere uma modificação na atuação da microbiota, pode causar o aumento da reserva periférica de lipídeos. Tendo em vista esses aspectos mencionados, a falta de homeostase da microbiota intestinal, seja diminuição ou aumento é comum em pessoas obesas, estas que por consequência aumentam o risco cardiometabólico devido às quantidades exacerbadas de tecido adiposo (BARTOLOMAEUS *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2021; LUZ *et al.*, 2020; ONISZCZUK *et al.*, 2021; XU *et al.*, 2020).

A alteração na microbiota intestinal pode afetar o indivíduo de diferentes maneiras metabólicas, como a absorção de energia, ácidos biliares, colina, ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e o eixo intestino-cérebro. As evidências sugerem que a disbacteriose intestinal está associada com permeabilidade vascular, pressão arterial e processos inflamatórios, isso porque as bactérias intestinais são capazes de produzir produtos metabólicos que podem influenciar a condição cardiovascular do hospedeiro, como os níveis circulantes de resíduos de aminoácidos de cadeia ramificada, triptofano e histidina que estão associados à resistência à insulina e doenças cardiovasculares (BARTOLOMAEUS *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, tem crescido exponencialmente o interesse pelo estudo desses seres a fim de entender sua relação com o hospedeiro no que diz respeito à proteção deste último contra patógenos e ao desenvolvimento de doenças, principalmente as doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), no entanto, ainda existem lacunas e incertezas quanto ao

entendimento da associação entre estes micro-organismos com seus hospedeiros.

Alimentação

A microbiota intestinal de indivíduos obesos quando comparada à magros possui composição diferente, apresentando uma sobreposição do filo firmicutes sobre os bacteroidetes, o que se deve principalmente à variação dos hábitos alimentares, os quais são capazes de alterar a expressão gênica de células locais a longo prazo. No entanto, não se sabe se a obesidade seria uma causa ou consequência das alterações da microbiota. Estudos comprovaram que roedores germ free que receberam transplante de microbiota de roedores obesos, tiveram um maior ganho de gordura quando comparado aos que receberam de roedores magros, mesmo recebendo dietas idênticas (CHI *et al.*, 2017).

No intestino ocorre a síntese de diversas enzimas que atuam metabolizando polissacarídeos em monossacarídeos, e ácidos graxos de cadeia curta (SCAFs) à acetato, propionato e butirato, os quais são essenciais como fontes de energia. Nesse sentido, absorção de SCAFf favorece a adiposidade corporal, já que ao se ligarem a Gpr41 e Gpr43, receptores da mucosa intestinal, desencadeiam reações mediadas pela liberação do peptídeo YY (PYY), o que leva a lentificação da motilidade do trato gastrointestinal e consequentemente uma maior absorção de nutrientes, incluindo os SCAFf, substratos utilizados na lipogênese. Estudos com camundongos evidenciaram que o Gpr41 -/- está relacionado a uma menor produção do peptídeo YY e, portanto, à redução na absorção de SCAFf, o que se deve ao aumento da motilidade gastrointestinal (ANDRADE *et al.*, 2014). Ademais, os receptores GRP41 e Olfr78 quando ativos pelos SCAFf promovem

a liberação tanto de PYY, que induz a saciedade e consequentemente a redução da ingestão de alimentos, quanto do peptídeo semelhante glucagon 1 (GLP-1), ambos atuam reduzindo a pressão arterial e os riscos de aterosclerose (CHEN *et al.*, 2021; MORAES *et al.*, 2014).

Dietas hiperlipídicas estão relacionadas a uma maior reserva na microbiota intestinal de LPS, presentes nas bactérias GRAM negativas, que funciona como uma endotoxina contribuindo para um processo inflamatório, que pode ser crônico, como o gerado em DCNTs. Além disso, o alto teor de gordura afeta a mucosa intestinal e a absorção de nutrientes, pela secreção de mediadores inflamatórios, e facilita a absorção de LPS, que na corrente sanguínea são pró-inflamatórias e podem gerar resistência à insulina. Dieta rica em Aminoácidos de cadeia ramificada e óxido de trimetilamina (TMAO) geram efeitos semelhantes pró-inflamatórios, sendo relacionados ao desenvolvimento de hipertensão e aterosclerose. Altos níveis de TMAO contribuem para a migração de macrófagos e a transformação desses em células espumosas, promovendo estresse oxidativo, disfunção endotelial e ativação das plaquetas (MARTINS *et al.*, 2018).

A tendência de sobreposição do filo *Firmicute* sobre o *Bacteroidete* foi observada também em pacientes hipertensos, tal disbiose da microbiota gastrointestinal provoca o desequilíbrio de SCAFf, que induzem a produção e secreção de 5-hidroxitriptamina (5HT) que ao ser liberada no sangue pode provocar vasoconstrição, afetando a pressão sanguínea. Outro experimento no qual realizou-se o transplante de fezes de pacientes hipertensos para o intestino de camundongos, verificou-se o surgimento de valores elevados

de pressão arterial nos animais estudados (CHEN *et al.*, 2021; MORAES *et al.*, 2014).

Nesse sentido, para a modulação da microbiota intestinal e redução dos riscos cardiometabólicos há como alternativa à regulação dietética a partir da introdução de alimentos que apresentam prebióticos e probióticos, os quais são capazes de impactar positivamente, alterando a variabilidade dos microorganismos presentes no trato gastrointestinal. Os prebióticos consistem em alimentos que contém galacto-oligossacarídeos, xilo-oligossacarídeos, fruto-oligossacarídeo, inulina, fosfo-oligossacarídeos, isomalto-oligossacarídeos, lactulose e pectina; tais estão relacionados a integridade do epitélio intestinal e à redução de LPS na corrente sanguínea e consequentemente do processo inflamatório. Os probióticos são microrganismos benéficos, como os *Lactobacilos* e *Bifidobactérias*, que quando administrados corretamente, promovem a diminuição sérica de LPS pela redução de sua absorção no lúmen intestinal. Além da introdução de alimentos que possuem prebióticos e probióticos, há pesquisas que comprovam os efeitos positivos de uma alimentação que contenha polifenóis. Um ensaio clínico randomizado evidenciou que uma dieta rica em polifenóis pode atuar na microbiota intestinal, aumentando a permeabilidade intestinal em idosos e reduzindo a pressão arterial (CHEN *et al.*, 2021).

Alterações oriundas da via de parto e idade

Além dos hábitos alimentares, têm-se dois fatores importantes que determinam a variabilidade da microbiota intestinal e, portanto, estão atrelados aos riscos cardiometabólicos - a via de parto e a idade do indivíduo. A forma como ocorre o parto está diretamente associada à composição da microbiota dos bebês,

partos vaginais e a amamentação contribuem para a colonização inicial do TGI do recém-nascido (BELO *et al.*, 2016; CHEN *et al.*, 2021; MORAES *et al.*, 2014).

A microbiota é relativamente constante durante a vida do ser humano, porém ocorre variação durante as fases da vida. O parto, principalmente normal, devido ao contato com a microbiota vaginal e fecal da mãe, é o primeiro fator a iniciar a colonização da microbiota intestinal de um indivíduo. Estudos demonstram que crianças nascidas de parto cirúrgico possuem maiores chances de desenvolverem diabetes mellitus no futuro, o que se estipula que seja em parte, devido à composição microbiana diferente dos nascidos de parto natural. Posteriormente, o ambiente e a amamentação dão continuidade ao processo de povoamento do ecossistema microbiano intestinal (MORAES *et al.*, 2014).

Em grande parte da população, os Filos Firmicutes e Bacteroidetes são predominantes, sendo nestes últimos observada uma redução em número conforme avança o envelhecimento humano, o que gera uma menor produção de ácidos graxos de cadeia curta e maior ocupação do microecossistema por anaeróbios facultativos como *Clostridia* e *Eubacteria*, além de uma maior atividade proteolítica, o que pode estar relacionado com perda de paladar, olfato e menor ingestão dietética (MORAES *et al.*, 2014).

Influência dos lipopolissacarídeos- LPS

As bactérias gram-negativas possuem como principal componente de sua membrana externa o lipopolissacarídeo (LPS), uma endotoxina potencialmente tóxica e importante estimuladora da resposta imune. A microbiota intestinal é capaz de influenciar consideravel-

mente os níveis séricos dessa substância, o que pode ser potencializado em indivíduos cuja dieta é rica em teor de gorduras. A manutenção de uma dieta hiperlipídica é capaz de interferir diretamente na permeabilidade intestinal devido a alteração na expressão de proteínas de junção (claudina, ocludina e zonulina), por meio da ativação de mastócitos presentes na mucosa e pela secreção de mediadores, como TNF- α e IL-1B, que promovem a translocação do LPS através da parede intestinal ocasionando a "endotoxemia metabólica", que pode ser definida como um aumento duas a três vezes superior ao nível considerado normal da concentração sérica de LPS (BARTOLOMAEUS *et al.*, 2020; LUZ *et al.*, 2020; MORAES *et al.*, 2014; ONISZCZUK *et al.*, 2021; TANG *et al.*, 2017; XU *et al.*, 2020).

Verifica-se também uma relação entre a elevação dos níveis séricos de LPS com o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o que se deve ao aumento de citocinas pró-inflamatórias devido às grandes concentrações de endotoxina, o que acarreta a ativação do TLR4 (toll-like receptor 4) (MORAES *et al.*, 2014; XU *et al.*, 2020).

Os TLRs constituem uma classe de receptores presentes em membranas celulares que possuem a capacidade de reconhecer padrões moleculares e gerar respostas imunes relacionadas à patógenos ou substâncias estranhas ao organismo. O TLR4 é presente em tecidos alvos da ação insulínica. Este pode ligar-se à proteína CD14 e ao MD2 (co-receptor do fator de diferenciação mielóide 2), formando um complexo molecular que atua como sítio de ligação para o LPS. A formação desse complexo promove uma exacerbada síntese de citocinas pró-inflamatórias tanto pelo sistema

imune como pelo tecido adiposo, o que acarreta insulino-resistência favorecendo o desenvolvimento de DM2 e obesidade. (BARTOLOMAEUS *et al.*, 2020; MARTINS *et al.*, 2018; MORAES *et al.*, 2014; XU *et al.*, 2020).

Supressão do fator adiposo induzido pelo jejum (FIAF) pela microbiota intestinal

Dentre os múltiplos fatores que estão correlacionados ao surgimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) devido às alterações na microbiota intestinal dos seres humanos, um ainda pouco estudado porém muito relevante, é a relação entre a ação de supressão da microbiota intestinal sobre o fator adiposo induzido pelo jejum, cuja sigla em inglês é FIAF, sendo que tal supressão favorece o aumento da adiposidade corpórea. Existe grande suspeita de que as alterações da microbiota presentes na pessoa obesa sejam responsáveis por desencadear eventos que induzem o surgimento de inflamação crônica, o que por sua vez reconhecidamente é um fator determinante para o aumento do risco cardiometabólico (ANDRADE *et al.*, 2014).

O FIAF é um fator liberado pelas células do intestino e, em resumo, é responsável por inibir a ação da lipoproteína lipase (LPL) através de resposta mediada por sinalizações feitas por metabólitos da microbiota intestinal. O LPL por sua vez tem como principal função a atuação no metabolismo lipídico, promovendo a reserva lipídica no organismo e fazendo com que haja deposição de gordura periférica. A microbiota intestinal tem um papel importante na liberação do FIAF sendo que este é suprimido por indução da ação da microbiota, a atividade da LPL é super ex-

pressa, o que por consequência promover uma grande absorção de ácidos graxos no TGI e um maior acúmulo de triglicerídeos nos adipócitos, gerando um risco maior para o desenvolvimento de obesidade e outras DCNTs, e consequentemente um risco cardiometabólico bastante acentuado (ANDRADE *et al.*, 2014; MORAES *et al.*, 2014).

Em um importante experimento feito com camundongos que tiveram sua genética artificialmente alterada para que não fossem capazes de expressar o FIAF, notou-se que os camundongos com deficiência de FIAF (FIAF-deficientes) em comparação a animais FIAF positivos (FIAF+/+ wild-type) demonstraram a correlação direta entre a inatividade da FIAF e a obesidade. Quando tais animais foram submetidos a uma dieta tipicamente ocidental, os que eram deficientes de FIAF rapidamente tiveram ganho de massa corporal e de adiposidade. Os resultados do experimento evidenciaram que a microbiota intestinal é um fator fundamental para o balanço energético do organismo, pois a supressão ou não do FIAF determina o grau de aproveitamento da energia proveniente da alimentação (MORAES *et al.*, 2014; TSUKUMO *et al.*, 2009).

Apesar da importância crucial do papel da microbiota intestinal na supressão da FIAF e o risco cardiometabólico envolvido, bem como a intervenção da microbiota intestinal no surgimento de dislipidemias, poucos estudos são feitos com essa temática e maiores investigações das populações bacterianas envolvidas no processo são necessárias. Vale ressaltar, porém, que são fortes os indícios de que a supressão do fator adiposo induzido pelo jejum está diretamente associada ao risco cardiometabólico (ANDRADE *et al.*, 2014; MORAES *et al.*, 2014).

Influência da microbiota no eixo cérebro-intestinal

A microbiota intestinal é reconhecidamente um sistema orgânico bacteriano fundamental para a absorção de nutrientes essenciais, sendo que as bactérias intestinais são capazes de secretar enzimas para degradar moléculas que as células humanas por si só seriam incapazes de digerir. A partir da secreção dessas enzimas específicas, necessárias para a fermentação bacteriana no intestino, muitas fibras não digeríveis são degradadas formando principalmente SCFAs (ácidos graxos de cadeia curta), em especial o acetato, butirato e propionato. Os SCFAs são substratos de suma importância metabólica, pois atuam como fonte energética de órgãos vitais como o coração e também atuam em funções metabólicas para a formação de carboidratos e proteínas. No entanto, uma função pouco estudada mas de grande relevância é a interferência da formação e absorção dos SCFAs para a modulação do sistema nervoso central (SNC), em específico na modulação do eixo cérebro-intestinal (LUZ *et al.*, 2020; MORAES *et al.*, 2014).

A sensibilidade das células intestinais à produção e absorção dos SCFAs tem sido investigada como um fator crucial para a modulação do comportamento alimentar humano, de forma que tais compostos produzidos pela microbiota tendem a alterar e regular o sistema de apetite e saciedade do SNC. É sugerível em pesquisas que os SCFAs atuam como sinalizadores celulares, e como tais moléculas são facilmente difundidas no epitélio intestinal, seja de forma passiva ou por transportadores, teriam um reflexo rápido na modulação do eixo cérebro-intestinal sendo que alterações na dieta podem resultar em uma alteração da microbiota em questão de dias e

uma conseqüente mudança na saciedade, apetite e principalmente na adiposidade (LUZ *et al.*, 2020; MORAES *et al.*, 2014).

A partir dessas correlações, estudos com uso de prebióticos para a modulação de uma microbiota intestinal favorável a produção de SCFAs indicam que quanto melhor for a produção dos SCFAs maior a saciedade e menor a ingestão alimentar, o que favorece no controle da obesidade, na regulação e controle dos níveis de insulina, na redução da inflamação sistêmica e uma diminuição significativa do risco de desenvolvimento e agravamento de DCNTs (LUZ *et al.*, 2020; MORAES *et al.*, 2014).

Uso de prebióticos e probióticos

Evidências mostram que desde o útero o intestino de um indivíduo é colonizado por seres que auxiliam beneficemente na saúde intestinal, sendo como uma impressão digital de cada organismo que retrata nossos hábitos de vida e torna cada indivíduo único. A microbiota interfere na patogênese de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs) e é um fator concomitante no desenvolvimento desse grupo patológico (MORAES *et al.*, 2014; ONISZCZUK *et al.*, 2021).

Os prebióticos são substâncias alimentares que atuam na microbiota e não são digeríveis. Essas substâncias atuam controlando a população de hospedeiros bacterianos existentes no cólon. Os prebióticos são controlados através da dieta, que, por sua vez, interfere de maneira significativa na microbiota intestinal. Os carboidratos não digeríveis mais comuns na dieta são as fibras solúveis. Essas fibras atuam como alimentos para as bactérias não patológicas levando ao seu crescimento populacional. Cada bactéria tem um prebiótico ideal, conta-

bilizado pelo "índice prebiótico", que ao ser fermentado produz ácidos graxos de cadeia curta que geram vários benefícios à Microbiota Intestinal (MI) melhorando a complacência retal, coordenando a motilidade intestinal além de ter efeito anti-inflamatório. Isso se dá pelos SCFAs (ácidos graxos de cadeia curta), que favorecem a absorção de água e eletrólitos. Outra ação que auxilia na motilidade intestinal, em relação com os prebióticos, é a produção de gases intestinais. A fermentação dessas substâncias tem como produto a liberação de gases como o metano. Em suma, os prebióticos atuam melhorando a motilidade intestinal, o sistema imune, a complacência retal e possuem efeito anti-inflamatório. (BARBUTI *et al.*, 2020; TSUKUMO *et al.*, 2009).

Os probióticos, por sua vez, são organismos vivos, que após serem digeridos auxiliam beneficemente a saúde de um indivíduo. Um probiótico pode ser um fungo ou uma bactéria, e dentre esses, podem existir cepas distintas que podem ter respostas e ações completamente diferentes na MI. Esses organismos devem ser consumidos em quantidades suficientes, devido aos muitos desafios enfrentados desde a sua ingestão até sua chegada no local final de ação, ou seja, o cólon. Dentre tais desafios, destacam-se a passagem pelo estômago e intestino delgado, onde encontram substâncias como a pepsina, os sais biliares, o ácido clorídrico e as enzimas pancreáticas, grandes autores bactericidas (BARBUTI *et al.*, 2020).

Tanto os prebióticos quanto os probióticos estão relacionados diretamente com a dieta. Desde o período da amamentação vê-se a ação da dieta na MI. O leite materno possui o probiótico *Lactobacillus* e o prebiótico oligossacarídeo, importantes para prevenir infecções.

Esses agentes se ligam a receptores da mucosa intestinal, diminuindo a chance de organismos patogênicos se ligarem a esses, promovendo uma ação anti-infecciosa.

Na fase adulta a alimentação e o estilo de vida continuam a interferir na quantidade de probióticos e prebióticos no colón. A obesidade é um fator relacionado com o prejuízo da saúde da MI. Uma dieta hiperlipídica, comum em pessoas com obesidade, principal DCNT que afeta a MI devido a sua relação com uma dieta inadequada e que colide com o crescimento populacional de probióticos no cólon que causa prejuízo na absorção de nutrientes, por afetar a mucosa intestinal (TANG *et al.*, 2017; TSUKUMO *et al.*, 2009).

CONCLUSÃO

Diversos fatores podem levar um indivíduo a desenvolver doenças crônicas não transmis-

síveis e observa-se uma influência complexa da microbiota intestinal com o desenvolvimento de determinadas enfermidades, principalmente no que diz respeito às patologias cardiovasculares. Desta forma, pode-se inferir que a intervenção dietética, bem como a administração de probióticos e prebióticos, atua na modulação da microbiota e consequentemente na saúde do indivíduo.

As pesquisas sobre os fatores que podem estar relacionados com a colonização intestinal e melhorar a qualidade de vida são muito promissoras, entretanto, cada indivíduo possui uma variável constituição de microbiota e está exposto a diferentes fatores ambientais, fatos que podem interferir nos resultados do estudo, o que resulta em lacunas quanto ao entendimento acerca da relação entre a microbiota intestinal com seu hospedeiro e sua influência na patogênese de determinadas doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, VLA *et al.* Obesidade e microbiota intestinal. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 25, 2014.

BARBUTI, RC *et al.* Microbiota intestinal, prebióticos, probióticos e simbióticos em doenças gastrointestinais e hepáticas: procedimentos de reunião conjunta da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), Núcleo Brasileiro de Estudos do *Helicobacter pylori* e Microbiota (NBEHPM) e Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG). *Arq. Gastroenterol.*, v. 57, 2020.

BARTOLOMAEUS, H; MCPARLAND, V; WILCK, N. Gut-heart axis: How gut bacteria influence cardiovascular diseases. *Darm-Herz-Achse. Herz*, v. 45, p. 134, 2020

BELLO, MGD *et al.* Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature Medicine*, v. 22, p. 250, 2016.

CHEN, Y; ZHOU, J; WANG, L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, v. 11, 2021.

CHI, N *et al.* Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medical Research*, v. 4, p. 14, 2017.

LUZ, P; ALBERTON H; FAVARATO, D. Intestinal Microbiota and Cardiovascular Diseases. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, v. 33, p. 462, 2020.

MARTINS, DC; BAPTISTA, C; CARRILHO, F. Microbiota Intestinal e Diabetes Mellitus: Associações Intrínsecas. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, v. 13, 2018.

MORAES, ACF *et al.* Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 58, p. 317, 2014.

ONISZCZUK, A *et al.* Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, v. 26, p. 1172, 2021.

PAIXÃO, LA; CASTRO, FFS. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. *Universitas: Ciências da Saúde*, v. 14, 2016.

TANG, WHW; KITAI, T; HAZEN, SL. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation Research*, v. 120, p. 1183, 2017.

TSUKUMO, DM. *et al.* Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq. Gastroenterol.*, [s. l.], v. 53, 2009.

XU, H *et al.* The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease. *Microb Biotechnol.*, v. 13, p. 637, 2020.

Capítulo 12

ANÁLISE DA INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EM ADULTOS JOVENS.

Ana Carolina Lima Rocha¹

Esther Arraz Moysés¹

Gabriella Bugarin Monteiro Moreira¹

Izabella Navarro Queiroz¹

Izadora Dalchiavon¹

¹Discente - Medicina da Universidade Nove de Julho.

Palavras-chave: AVE isquêmico; Sequelas; Jovens; Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é uma doença cerebrovascular que ocorre de maneira súbita devido às alterações na irrigação sanguínea cerebral (MAZZOLA *et al.*, 2007). Em 2003 a Organização Mundial de Saúde (OMS), considerou o AVE, em escala mundial, como a segunda causa de morte e a principal injúria que leva à incapacidade em adultos, muitas vezes ainda em idade produtiva.

O AVE pode ser dividido em isquêmico e hemorrágico, sendo que cerca de 80% dos casos são de Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEi). O AVEi é causado pela obstrução de algum vaso que irriga o cérebro, seja por aterosclerose arterial ou êmbolos secundários, privando, assim, o cérebro de oxigênio e glicose. Como consequência ocorre lesão irreparável e morte tecidual, o que ocasiona diferentes sequelas para o paciente (MAZZOLA *et al.*, 2007).

Normalmente, o AVEi acomete pessoas entre a 7ª e 8ª décadas de vida, sendo relativamente raro em adultos jovens (pessoas entre 18 a 45 anos); entretanto, sua incidência neste grupo tem aumentado de forma notável. Estudos demonstram que de 10 a 14% dos AVEi tem acometido esta parcela da população (HENRIQUES *et al.*, 2015).

Por se tratar do grupo economicamente ativo, é de suma importância discutir acerca deste agravamento, entendendo os fatores que tem levado ao aumento dessa incidência e procurando minimizar não só os impactos, bem como os anos potenciais de vida perdidos.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi identificar os fatores de risco associados ao

aumento da incidência de Acidente Vascular Encefálico Isquêmico em adultos jovens.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada no período de agosto a novembro de 2019, por meio de pesquisas nas bases de dados: Elsevier, Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (Medline). Foram utilizados os descritores: stroke, AVE isquêmico, incidência, young adults e fatores de risco. Desta busca foram encontrados 11 artigos que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2000 a 2012 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa – estudos do tipo revisão e disponibilizados na íntegra. Optou-se por ampliar a linha do tempo devido à escassez de estudos recentes.

Já os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada, ou seja, que não se enquadraram nos critérios de inclusão.

Após a seleção restaram 05 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em um estudo publicado em 2010, foram identificados 44 pacientes com idades abaixo de 50 anos à época do evento isquêmico cerebral. Dentre eles, 84,8% apresentavam pelo menos um fator de risco cardiovascular, sendo que o mais prevalente foi hipertensão arterial

sistêmica (25 pacientes), seguido de dislipidemia (21 pacientes), tabagismo (20 pacientes), etilismo (17 pacientes), cardiopatias (12 pacientes), diabetes mellitus (6 pacientes) e anti-concepcional oral (5 pacientes) (PEREIRA *et al.*, 2010).

Seguindo a mesma linha, um trabalho realizado na Finlândia por PUTAALA *et al.* (2009), notou que de 1008 pacientes jovens que sofreram AVE, 60% apresentavam dislipidemia, 44% eram tabagistas e 39% eram hipertensos.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um fator de risco importante para o AVE, porque ela gera lesão endotelial nos vasos sanguíneos através do mecanismo de cisalhamento. Desta forma, aumentam-se as chances de ocorrer depósito de LDL nessa região e consequentemente, a formação de placas aterosclerose.

A dislipidemia também é um fator de risco, pois o aumento do LDL circulante acaba por também favorecer a formação de placas de aterosclerose. (SIQUEIRA, A.F.A *et al.*, 2006).

Essas placas, independente do mecanismo de formação, podem tornar-se instáveis, gerar pequenos êmbolos e estes virem a impactar nos vasos cerebrais, culminando no AVEi. Ou ainda, essas placas podem ser formadas diretamente nos vasos que irrigam o cérebro, crescendo a ponto de obstruir a luz do vaso e, assim, gerar o Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (SIQUEIRA, A.F.A *et al.*, 2006).

A hiperglicemia presente em pacientes com diabetes mellitus (DM) induz alterações nos tecidos vasculares, promovendo aterosclerose nos vasos, tendo então uma relação direta com o AVE (COSTA, 2009). As mulheres diabéticas têm maior risco de AVE do que homens com DM, e a mortalidade pós AVE aumenta acentuadamente (TRICHES, 2009).

Dentre os fatores de risco cardiovasculares mais prevalentes na população, a hipertensão arterial sistêmica, a dislipidemia e a DM aumentam em 3 a 5 vezes o risco de AVEi (CHAVES, 2000).

Em pacientes fumantes, a probabilidade de ocorrência do AVEi é 4 vezes superior à daqueles não fumantes. Existe uma relação entre o fumo e disfunção endotelial, causada pelo aumento da concentração sérica de dióxido de carbono e nicotina, culminando em um aumento na produção de radicais livres (FRONZA *et al.*, 2011; MOREIRA *et al.*, 2010). Esses radicais livres geram estresse oxidativo nas células endoteliais, podendo acarretar danos intracelulares e interferindo no funcionamento e no reparo destas. É justamente o problema de reparo dessas células que pode levar à lesão da camada íntima do vaso e favorecer o processo aterosclerótico (HENDERSON *et al.*, 2000).

Além disso, a nicotina presente no cigarro também propicia a liberação de catecolaminas. Por se tratar de um vasoconstritor potente, diminui a perfusão tecidual e, por isso, é um fator de risco para o AVEi (HENDERSON *et al.*, 2000).

O etilismo é outro fator importante, pois, o álcool e o LDL são metabolizados no fígado, desta forma um fígado cirrótico tem sua função prejudicada, não metabolizando o LDL circulante, acumulando este na corrente sanguínea e favorece dislipidemia nesses pacientes; proporcionando a formação de placas de aterosclerose e aumentando as chances de um evento isquêmico futuro (KACHANI *et al.*, 2008).

Além do que, o uso constante de álcool diminui a disponibilidade do neurotransmissor GABA. Vale ressaltar que ele é responsável

pela tolerância ao álcool; assim, os sintomas de abstinência ficam exacerbados uma vez que se tem a perda dos efeitos GABA sobre o receptor GABA- alfa (CISA, 2016). Já o glutamato, sendo um neurotransmissor excitatório que atua na cognição e memória, é inibido na presença constante do álcool, alterando os receptores glutamatérgicos no hipocampo. Portanto, na abstinência do álcool os receptores glutamatérgicos sensibilizados constantemente se tornam hiperativos, podendo ocasionar crises convulsivas ou até um acidente vascular cerebral (CISA, 2016).

O AVE é mais comum em mulheres com idade entre 20 a 30 anos e em homens acima dos 35 anos. A associação do uso de anticoncepcional com o AVE ainda é contraditória. (FERRO *et al*, 2010).

Em relação aos contraceptivos orais, o principal componente deste é o estrogênio, que induz uma alteração no sistema de coagulação, pois, gera o aumento de trombina. Associado ao aumento dos fatores de coagulação e diminuição dos inibidores naturais da coagulação, causa um efeito pró coagulante leve; no entanto, capaz de obstruir a passagem de um artéria (VIEIRA, 2007).

O uso de cocaína e crack é um fator de risco devido aos seus efeitos vasoconstritores que alteram a função plaquetária, podendo

levar a hipercoagulabilidade (CHAVES, 2000).

CONCLUSÃO

Pode-se observar que ao longo dos anos houve uma modificação do padrão de pacientes que sofrem AVE, permitindo inferir que a mudança no estilo de vida tem impactado de forma direta não apenas na saúde mental das pessoas, mas também, resultado em eventos isquêmicos.

Fica claro que os altos índices de jovens dislipidêmicos, tabagistas, usuários de drogas e hipertensos têm impactado de forma direta no aumento do número de casos de AVE isquêmico em adultos jovens.

É importante perceber que os fatores de risco citados são considerados modificáveis e por isso, salienta-se a importância de conscientizar a sociedade a adotar hábitos de vida saudáveis, sendo necessário um trabalho multidisciplinar para frear os maus hábitos e suas consequências.

Além disso, é preciso reafirmar a necessidade de programas nacionais de saúde para alertar a população desse agravo tão importante e que pode impactar seriamente na vida dos acometidos, inclusive tendo o óbito como desfecho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHAVES, M.L.F. Acidente vascular encefálico: conceituação e fatores de risco. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 7, p. 372, 2000.
- CISA – Centro de Informações sobre Saúde e Álcool. Álcool e Sistema Nervoso Central. São Paulo, 2016. Disponível em: <<http://www.cisa.org.br/artigo/229/alcoolsistema-nervoso-central.php>> . Acesso em: 10 de setembro de 2019.
- COSTA, J. H. C. AVC e Diabetes Mellitus: O perfil dos doentes e do AVC. Mestrado integrado em medicina - tese de mestrado, 2009.
- FERRO, J.M. *et al.* Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*, v. 9, p. 1085, 2010.
- FRONZA, A. B *et al.* . Associação entre funções da via auditiva eferente e genotoxicidade em adultos jovens. *Braz. j. otorhinolaryngol.* v. 77, n. 1, p. 107, fev. 2011.
- HENRIQUES M. *et al.* Acidente Vascular Cerebral no Adulto Jovem: A Realidade num Centro de Reabilitação. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitação*, v. 27, p. 9, 2015.
- HENDERSON, R. D, *et al.* Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. *Stroke*. p. 128, 2000.
- KACHANI, A.; *et al.* O impacto do consumo alcoólico no ganho de peso. *Revista Psiquiátrica Clínica*, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rpc/a/b3QBrtnzVZwhkVSPHBdSsf/?lang=pt>>. Acesso em: 04 de outubro de 2019.
- MAZZOLA, D. *et al.* Perfil dos pacientes acometidos por acidente vascular encefálico assistidos na clínica de fisioterapia neurológica da Universidade de Passo Fundo. *RBPS*, vol. 20, p. 22, 2007.
- MOREIRA, R. P *et al.* Acidente vascular encefálico: perfil de indicadores de risco. *Rev. RENE*, p.121, abr.-jun. 2010.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - Promovendo Qualidade de vida após Acidente Vascular Cerebral. Um guia para fisioterapeutas e profissionais de atenção primária à saúde. Porto Alegre: Artmed, 2003.
- PEREIRA, S.R.D.S. *et al.* Acidente vascular encefálico em adultos jovens: análise de 44 casos. *Rev Med Minas Gerais*, v. 20, p. 514, 2010.
- PUTAALA J. *et al.* Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke*, v. 40, p. 1195, 2009.
- SIQUEIRA, A. F. A *et al.* LDL: da síndrome metabólica à instabilização da placa aterosclerótica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abem/a/KQLfLzRv7x7xXGLCZLCTHPP/?lang=pt>> . Acesso em 18 de setembro de 2019.
- TRICHES, C *et al.* Complicações macrovasculares do diabetes mellitus: peculiaridades clínicas, de diagnóstico e manejo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 53, p. 698, 2009.
- VIEIRA, C. S; OLIVEIRA, L. C. O; SÁ, M. F. S. Hormônios femininos e hemostasia. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v. 29, n. 10, p. 538, 2007.

Acupuntura	3	Hipertensão Arterial Sistêmica	25
Autoimagem	44	Hormonal	55
AVE isquêmico	71	Hormônios	51
Azitromicina	32	Implante Subcutâneo	55
Bactérias	60	Ingestão alimentar	51
Cardiometabólico	60	Insuficiência Renal Crônica	44
Colectomia;	37	Jovens	71
Covid-19	32	Linfoma não Hodgkin	9
Doença Renal Crônica	25	Microbiota-intestinal	60
Dor lombar	3	Modificações fisiológicas	14
Dor	19	Obesidade	51
Envelhecimento	14	Resistência Microbiana a Antibióticos	32
Epidemiologia	25	Resposta Imune	9
Falha Contraceptiva	55	SarsCov-2	9
Farmacologia	19	Senescência	14
Fatores de risco	71	Sequelas	71
Genética	19	SIBO	37
Gravidez	3	Terapêutica	44