

ISSN 0100-1302 (impresso)

ISSN 2447-6595 (eletrônico)

volume 58 - número 2 - abril/junho 2018

**RM**

REVISTA DE MEDICINA DA UFC

Universidade Federal do Ceará

ISSN 0100-1302 (impresso)

ISSN 2447-6595 (eletrônico)

volume 58 - número 2 - abril/junho 2018

# RM

REVISTA DE MEDICINA DA UFC

|             |           |      |     |        |               |
|-------------|-----------|------|-----|--------|---------------|
| Rev Med UFC | Fortaleza | v.58 | n.2 | p.6-91 | abr.-jun.2018 |
|-------------|-----------|------|-----|--------|---------------|

## Copyright

© 2018 UFC

ISSN: 0100-1302 (impresso)

ISSN: 2447-6595 (eletrônico)

Tiragem: 1.000 exemplares

---

### Revista de Medicina da UFC ISSN: 0100-1302 (impresso); ISSN: 2447-6595 (eletrônico), Brasil.

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

A Revista de Medicina da UFC é distribuída gratuitamente para faculdades, hospitais, bibliotecas e para profissionais da área de saúde. Seu título abreviado é Rev Med UFC.

---

### CORRESPONDÊNCIA

Revista de Medicina da UFC

Gerência de Ensino e Pesquisa dos HUs (UFC)

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

Bloco dos ambulatórios (ilhas) - Andar superior

Fortaleza - Ceará - CEP: 60430-270

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

### COPYRIGHT E FOTOCÓPIA

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

#### INDEXAÇÃO



DOAJ

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

Revista de Medicina da UFC / Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. – vol. 58, n. 2 (abr./jun. 2018) - Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, 2018- .  
v.

Trimestral.

Início: 1961.

Suspensa, 2002-2013.

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

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

Descrição baseada em: vol. 58, n. 2 (abr./jun. 2018).

ISSN 0100-1302 (impresso) – ISSN 2447-6595 (eletrônico)

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

**Editores Chefes**

Francisco Herlânio Costa Carvalho, UFC, Brasil

Renan Magalhães Montenegro Junior, UFC, Brasil

**Editores Associados**

Marcelo Alcântara Holanda, UFC, Brasil

Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza, UFC, Brasil

**Corpo Editorial**

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

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

**Secretaria Editorial**

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

**Normalização**

Francisca Roseli de Alcântara Madeiro, EBSEH, Brasil  
 Andrezza Abraham Ohana de Souza, EBSEH, Brasil

**Layout e Diagramação**

Francisco Iago Xavier America, EBSEH, Brasil

## Editorial

- Tilapia Fish Skin: a new biological graft in gynecology ..... 06  
*Leonardo Robson Pinheiro Sobreira Bezerra, Manoel Odorico de Moraes Filho, Zenilda Vieira Bruno, Edmar Maciel Lima Júnior, Ana Paula Negreiros Nunes Alves, Andreisa Paiva Monteiro Bilhar, Maria Tereza Pinto Medeiros Dias, Livia Cunha Rios.*

## Artigos Originais

- Atividade motora em camundongos *Swiss* submetidos a treino físico (natação) combinado ou não com Clonazepam ..... 09  
 Motor activity in *Swiss* mice subjected to the physical activity (swimming pool) combined or not with Clonazepam  
*Rafael Ramón Rodríguez Treto, Renildo de Moura Cunha, Wagner de Jesus Pinto, Mardelson Nery de Souza, Luis Aaron Silverio Gutierrez.*

- Perfil dos cuidadores de pacientes com transtornos mentais do Hospital Universitário Walter Cantídio ..... 14  
 Profile of caregivers of patients with mental disorders of Hospital Universitário Walter Cantídio  
*João Paulo Lima Santos, Lis Caetano Nóbrega Costa Araújo, Solangio Rodrigues Timbó, Rodrigo Freitas da Costa, José Evangleyson de Paiva Girão, Arthur Alcântara Lima, Eugênio de Moura Campos.*

- Perfil dos recém-nascidos a termo admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Maternidade Escola Assis Chateaubriand ..... 19  
 Profile of term newborn admitted in the Neonatal Intensive Care Unit of Maternidade Escola Assis Chateaubriand  
*Ana Caroline Dantas Guedes de Moura, Maria Francielze Holanda Lavor, Victor de Alencar Moura.*

- Characterizing an ideal experimental canine model for penile sentinel lymph node identification ..... 25  
 Caracterização de modelo experimental ideal para a identificação de linfonodo sentinela peniana  
*Bruno Tigre de Arruda Leitão, Willy Okoba, Diego Aragão Bezerra, Jose Wilson Benevides de Mesquita Neto, Diego Alves Cruz, Luiz Gonzaga Porto Pinheiro.*

- Necropsia: valor diagnóstico ..... 31  
 Necropsy: diagnostic value  
*Márcia Valéria Pitombeira Ferreira, Venulda Helena Santos Mendes, Tainah Braga Camurça, Luanna de Queiroz Lemos, Oálene Gonçalves Silva, Carolina Teixeira Costa, Thamiris Silva de Queiroz.*

- Fatores relacionados à detecção de displasia em pacientes com esôfago de Barrett longo do Hospital Universitário Walter Cantídio ..... 36  
 Factors related to dysplasia detection in patients with long-segment Barrett's esophagus in the Walter Cantídio University Hospital  
*Nikaelle Ximenes Rios, Danilo Frota Guimarães, Isabele de Sá Silveira Melo, Cynthia Aben Athar Ponte, Luciano Monteiro Franco, Miguel Ângelo Nobre e Souza, Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza.*

- Perfil dos pacientes com transplante hepático devido à insuficiência hepática aguda atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio ..... 41  
 Profile of patients with liver transplant due to acute liver failure attended the University Hospital Walter Cantídio  
*Fellype Donato Chaves, José Milton de Castro Lima, José Huygens Parente Garcia, Maria Izabel Jovino Silva, José Renan Miranda Cavalcante Filho.*

## Artigos de Revisão

- Assistência obstétrica no trabalho de parto e parto em mulheres de risco habitual: revisão narrativa ..... 47  
 Obstetric assistance in labor and birth in women at common risk: narrative review  
*Maxsúenia Queiroz Medeiros, Débora Rodrigues Mesquita, Vivian Martins dos Santos Leite, João Gabriel Damasceno Pereira, Francisco Herlânio Costa Carvalho.*

## Relatos de Caso

- Laparoscopic resection of extramucosal vesical endometriosis without partial cystectomy ..... 51  
 Ressecção laparoscópica de endometriose vesical extra-mucosa sem cistectomia parcial  
*Kathiane Lustosa Augusto, Thais Fontes de Magalhaes, Flora Cruz de Almeida, Leticia Matoso Freire, Andreisa Paiva Monteiro Bilhar, Leonardo Robson Pinheiro Sobreira Bezerra.*

- Pericardite constrictiva em transplantado renal ..... 55  
 Constrictive pericarditis after renal transplantation  
*Isabela Rodrigues Brandão, Rochelle Pinheiro Ribeiro.*

- Gravidez abdominal de 37 semanas com neonato saudável: relato de caso ..... 59  
 Abdominal pregnancy of 37 weeks with a health neonate: case report  
*Mirella Macedo Parente Araújo, Raimundo Homero de Carvalho Neto, Francisco Alberto Régio de Oliveira.*

## Imagens Médicas

|   |    |
|---|----|
| Trauma renal: ensaio pictórico dos principais achados tomográficos.....   | 63 |
| Renal trauma: pictorial essay of the main computed tomography findings  |    |
| <i>Francisco José Rodrigues de Moura Filho, Marilza Oliveira, Ana Maria Araújo Martins, Pedro Henrique Sales Pontes, Mário Márcio Fernandes Barros.</i> |    |

## Protocolos de Conduta

|   |    |
|---|----|
| Protocolo de abordagem de derrame pleural .....       | 67 |
| Pleural effusion management protocol                  |    |
| <i>George Cavalcante Dantas, Ricardo Coelho Reis.</i> |    |

|  |    |
|--|----|
| Protocolo do Hospital Universitário Walter Cantídio para avaliação de cardiotoxicidade em pacientes submetidos à quimioterapia ..... | 75 |
| Walter Cantídio University Hospital's protocol for evaluation of cardiotoxicity in patients submitted to chemotherapy                |    |
| <i>Márcia Beatriz de Jesus Lima, Ana Gardênia Liberato Ponte Farias, Danielle Melo de Leopoldino.</i>                                |    |

## Diretrizes para autores

|  |    |
|--|----|
| Diretrizes para autores - orientações gerais ..... | 86 |
|--|----|

## Tilapia Fish Skin: a new biological graft in gynecology

Vaginal agenesis is a rare mal-formation of the lower female genital tract, with a prevalence of 1 in 5000 female newborns. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome represents 90% of all causes and is caused by partial or complete aplasia of the Mullerian ducts. The majority of these women have complete uterine agenesis. Primary amenorrhea is the first clinical sign, in patients with 46 XX karyotype, functioning ovaries and normal external genitalia.<sup>1</sup>

Creating a satisfactory neovagine when sexual activity is desired is primarily the goal of treatment. This ideal vaginal reconstruction should provide a long-lasting, functional passage for sexual intercourse that does not need maintenance with dilators or lubrication for sexual activity. At present, however, no standard treatment exists. Progressive dilatation is recommended by the American College of Obstetricians and Gynecologists as the first choice for creation of a neovagina,<sup>2</sup> but this requires highly motivated patients and has a considerable failure rate.<sup>3</sup> Surgical treatment usually shares a common step of tissue dissection between the urinary tract and the rectum.

There are many surgical techniques for creating a neovagina: using olive-shaped plastic forms combined with traction devices (Vecchiotti technique), Hegar dilators or specially constructed bicycle seats for dilatation; bowel transplants; labial, thigh, or subcutaneous abdominal flaps; and insertion of an inlay split-thickness skin graft, or peritoneal graft. However, consensus has not been reached concerning the best therapeutic approach. Additionally, in the surgical treatment of neovaginoplasty is necessary not only to open the canal, but also to cover it with some material that mimicked the vaginal mucosa, functioning as a scaffold. Several biomaterials have relied on tissues, such as peritoneum,<sup>4</sup> various segments of the colon,<sup>5</sup> amnion<sup>6</sup> or skin grafts,<sup>7</sup> which are often associated with complications due to prolonged, complex surgery and the inherent physiological differences of these substrates. Neovaginoplasty with autologous skin graft is one of the most used techniques in recent reviews. It had success rates, but leaves stigmatizing scars. In fact, the large abdominal or inguinal incision for the reconstruction procedure was an important drawback.

The Child and Adolescent Health Care Unit from Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) – Universidade Federal do Ceará (UFC) in association with The NPDM (Nucleus of Research and Development of Medicines - Universidade Federal do Ceará) seek an alternative to skin grafting for neovaginoplasty with an easily accessible material in relation to cost. Previously, Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho and Edmar Maciel Lima Júnior had excellent results with use the skin of Nile tilapia in burn patients in Institute Dr José Frota (Center of Burns) after Radiosterilization, the glycerol protocol and skin conditioning in the NPDM laboratories. Tilapia skin has also been suggested as a possible biological material due its collagenous, histological and mechanical similarity to human skin and to other available biomaterials.<sup>8,9</sup> For the scaffold manufacturing, bioactive natural organic material such as fish collagen originated from aquatics products have been widely investigated because the severe bovine, avian and swine infectious problems (zoonosis). Thereafter, Dr. Zenilda Vieira Bruno and Dr. Leonardo Bezerra from MEAC-UFC proposed to study this material utilization as well for the formation of a scaffold for proliferation of a new vaginal epithelium. The idea was replacing the patient's own skin, as has been traditionally used for more than twenty years.

The surgical treatment of neovaginoplasty is a minimally invasive procedure. We evaluated the tilapia skin use as a scaffold in neovaginoplasty (Figure) in one patient that had Müllerian agenesis (agenesis of the proximal two-thirds of the vagina, with normal external genitalia, with karyotype 46, XX and female phenotype). The patients had a surgical indication and wished to undergo a neovaginoplasty. She signed the Informed Consent Form to perform the procedure and was submitted to surgery in 13/09/2017. The surgery ran without interurrences. The patient evolved well after leaving the hospital and maintained her outpatient follow-up at 30, 60, 90 and 180 days after surgery. She used the soft silicone mold continuously (24 hours a day) for 3 consecutive months and then went on to use it only at night while sleeping. In the 90-day study, a vagina with a good length (> 10 cm) and half of its extension (right and posterior lateral wall) was observed vaginal tissue healed, smooth and without areas of granulomas.



Evaluation of the postoperative results after intervals of 2–6 months revealed a well-formed neovagina in the patient, with a length of 10 cm and a two-finger width. The patient was released for sexual intercourse. There was not mucosal prolapse; there were no surgical, urinary, or gastrointestinal infections or complications. Follow-up will continue.

Tissue bioengineering is a global concern in development. Different biomaterials are studied and created in regenerative medicine for to be safe, effective and with low cost. The basic principle of tissue engineering is that cells, genes, and proteins are delivered via a degradable material, termed as scaffold, to regenerate tissue.<sup>10</sup>

Bioactive materials for biomedical uses has been traditionally obtained from mammalian sources (primarily bovine or porcine skin), but mammalian tissues have recently been suspected as posing a large risk of pathogens such as the transmission of infectious diseases to humans. Severe inflectional problems (zoonosis); bovine spongiform encephalopathy, avian and swine influenzas, and tooth-and-mouth disease in bovine, pig, and buffalo occur all over the world still now. An alternative material to mammalian collagen is, therefore, urgently needed in the medical field, especially in the tissue engineering research field. Collagen from aquatic animals like fishes and mollusks is considered to be a possible alternative to mammalian collagen because of its lower risk. Fish skin and scales are abundant and can be obtained from food industries, supporting availability of fish collagen in abundance.<sup>8,11-13</sup>

Tilapia skin had shown its biological potential as covers for the burn wound due to its collagenous, histological and mechanical similarity to human skin and to other available biomaterials.<sup>14-16</sup> Vaginal agenesis has an important impact in self-esteem and quality of life in women. Because of the potential morbidity associated with harvesting autologous women skin in neovaginoplasty, the use of allograft tissue can be a desirable alternative. The treatment has to be done in the perspective to provide to these patient an effective, safe, comfortable and low morbidity procedure. Allograft mammalian extra cellular matrix (ECM) materials have also been reported to be more cost-effective than autologous, in others countries like USA, but have a potential risk of prion or viral transmission despite extensive preparation to avoid this and thus reduce antigenicity.<sup>17,18</sup>

Tilapia fish skin presents dense fibrous connective tissue layer, mainly, collagen type I. As such, it can constitute a possible graft material similar to other ECM xenografts which work as anti-bacterial barrier, reduce wound fluid and protein losses and contribute to ideal conditions for wound healing processes to progress satisfactorily. Fish type I collagen have been considered as an effective material for a biodegradable scaffold or spacer replicating the natural extracellular matrix, which serves to spatially organize cells, providing them with environmental signals and directing site-specific cellular regulation.<sup>19,20</sup> Additionally, In recent publication of our research group, we found that chemical sterilization as well as radiosterilization at the dosages of 25 kGy and 30 kGy are effective in preparing Nile Tilapia skin for usage as a biological dressing, and these methods do not alter their microscopical nor their tensiometric properties.<sup>21</sup>

Another aspect to be considered is the fact that most of the biomaterials available in our country, and all developed world, as wound dressings are imported and come at very high cost. Dornellas et al<sup>22</sup> had evaluate the histological, anatomical and functional results of the McIndoe procedure, as modified by the application of oxidized cellulose (Surgicel™) in women with vaginal agenesis in our country. The procedure described had offers patients a functional vagina by means of a simple but, unfortunately, not low-cost procedure.

Therefore, tilapia collagen is believed to be a powerful candidate for use in making a clinical scaffold as an alternative to bovine and porcine ECM Allograft and oxidized cellulose. We report here the benefits and advantages associated with the use of tilapia fish skin to create a satisfactory neovagina in MRKH. This technique may be considered, based on our results, an effective option for the surgical treatment of women with vaginal agenesis without a functional uterus. Originally, Tilapia skin is possible usage as a biological dressing material would be of one with practically unlimited availability, low cost and excellent quality. The implementation of this novel biomaterial derived from the Nile Tilapia would produce great technological advancement with significant financial and social impact for the health system.

## REFERENCES

1. Morcel K, Camborieux L, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Kuester syndrome: clinical description and genetics. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2008;37:539-46.
2. Committee on Adolescent Health Care. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG committee opinion no. 335: vaginal agenesis: diagnosis, management, and routine care. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1605.
3. Fedele L, Frontino G, Restelli E. Creation of a neovagina by Davidov's laparoscopic modified technique in patients with Rokitansky syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:33.e1-e6.
4. Marques HS, Santos FL, Costa PV. Creation of a neovagina in patients with Rokitansky syndrome using peritoneum from the pouch of Douglas: an analysis of 48 cases. *Fertil Steril.* 2008;90:827-32.

5. Karateke A, Haliloglu B, Parlak O, Coksuer H. Intestinal vaginoplasty: seven years' experience of a tertiary center. *Fertil Steril*. 2010;94:2312-5.
6. Fotopoulou C, Sehouli J, Gehrman N, Lichtenegger W. Functional and anatomic results of amnion vaginoplasty in young women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril*. 2010;94:317-23.
7. McIndoe AH, Banister JB. An operation for the cure of congenital absence of the vagina. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1938;45:490-4.
8. Dillow AK, Lowman AM. *Biomimetic materials and design: biointerfacial strategies, tissue engineering, and targeted drug delivery*. New York: Marcel Dekker; 2002.
9. Yang S, Leong KF, Du Z, Chua CK. The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. *Tissue Eng*. 2001;7(6):679-89.
10. Langer R, Cima LG, Tamada JA, Wintermantel E. Future directions in biomaterials. *Biomaterials*. 1990;11:738-45.
11. Badyalak SF. Xenogeneic extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. *Transpl Immunol*. 2004;12:367-77.
12. Yang AF, Leong KF, Du ZH, Chua CK. The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part 1. Traditional factors. *Tissue Eng*. 2001;7:679-89.
13. Sugiura H, Yunoki S, Kondo E, Ikoma T, Tanaka J, Yasuda K. In vivo biological responses and bioresorption of tilapia scale collagen as a potential biomaterial. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2009;20(10):1353-68.
14. Norbury W, Herndon DN, Tanksley J, Jeschke MG, Finnerty CC. Infection in Burns. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(2):250-5.
15. Guo ZQ, Qiu L, Gao Y, Li JH, Zhang XH, Yang XL, et al. Use of porcine acellular dermal matrix following early dermabrasion reduces length of stay in extensive deep dermal burns. *Burns*. 2016;42(3):598-604.
16. Ramakrishnan KM, Babu M, Mathivanan VJ, Shankar J. Advantages of collagen based biological dressings in the management of superficial and superficial partial thickness burns in children. *Ann Burns Fire Disasters*. 2013;26(2):98-104
17. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol*. 2008;20:86-100.
18. Luttkhuizen DT, Harmsen MC, Van Luyn MJ. Cellular and molecular dynamics in the foreign body reaction. *Tissue Eng*. 2006;12:1955-70.
19. Wang JH, Hung CH, Young TH. Proliferation and differentiation of neural stem cells on lysine-alanine sequential polymer substrates. *Biomaterials*. 2006;27(18):3441-50.
20. Hayashi Y, Yamada S, Ikeda T. Fish collagen and tissue repair. In: Kim SK. *Marine cosmeceuticals: trends and prospects*. Boca Raton (FL): CRC Press; 2011. p. 133-41.
21. Alves AP, Lima EM Júnior, Piccolo NS, de Miranda MJ, Lima Verde ME, Ferreira AE Júnior, et al. Study of tensiometric properties, microbiological and collagen content in Nile tilapia skins submitted to different sterilization methods. *Cell Tissue Bank*. 2018:1-10.
22. Dornelas J, Jármy-Di Bella ZI, Heinke T, Kajikawa MM, Takano CC, Zucchi EV, Girão MJ. Vaginoplasty with oxidized cellulose: anatomical, functional and histological evaluation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;163(2):204-9.

Leonardo Robson Pinheiro Sobreira Bezerra<sup>1</sup>. Manoel Odorico de Moraes Filho<sup>2</sup>. Zenilda Vieira Bruno<sup>1</sup>. Edmar Maciel Lima Júnior<sup>3</sup>. Ana Paula Negreiros Nunes Alves<sup>4</sup>. Andreisa Paiva Monteiro Bilhar<sup>5</sup>. Maria Tereza Pinto Medeiros Dias<sup>6</sup>. Livia Cunha Rios<sup>7</sup>.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Departamento de Saúde Materno-Infantil. 2 Universidade Federal do Ceará (UFC), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM-UFC). 3 Instituto Dr José Frota. 4 Universidade Federal do Ceará (UFC), Departamento de Clínica Odontológica, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM-UFC). 5 Serviço de Uroginecologia, Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Universidade Federal do Ceará (UFC). 6 Unidade de Cuidado à Saúde da Criança e do Adolescente, Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC). 7 Universidade Federal do Ceará (UFC).

**Como citar:**

Bezerra LR, Moraes MO Filho, Bruno ZV, Lima EM Júnior, Alves AP, Bilhar AP, et al. Tilapia Fish Skin: a new biological graft in gynecology. *Rev Med UFC*. 2018 abr-jun;58(2):6-8.

# Atividade motora em camundongos *Swiss* submetidos a treino físico (natação) combinado ou não com Clonazepam

## Motor activity in *Swiss* mice subjected to the physical activity (swimming pool) combined or not with Clonazepam

Rafael Ramón Rodríguez Treto<sup>1,4</sup>. Renildo de Moura Cunha<sup>2,4</sup>. Wagner de Jesus Pinto<sup>3,4</sup>. Mardelson Nery de Souza<sup>5</sup>. Luis Aaron Silverio Gutierrez<sup>5</sup>.

1 Mestrado em Ciência, Inovação e Tecnologia para a Amazônia pela Universidade Federal do Acre (UFAC). 2 Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba. 3 Doutorado em Biologia Funcional e Molecular pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). 4 Professor pela Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, Acre, Brasil. 5 Acadêmicos do Curso de Medicina, Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, Acre, Brasil.

### RESUMO

A plasticidade neuronal é expressão da capacidade adaptativa do sistema nervoso às mudanças ambientais, traduzindo-se fisiologicamente em alterações na excitabilidade e metabolismo neuronais em função da distribuição de cargas em ambos os lados das membranas celulares bem como da liberação de neurotransmissores nas fendas sinápticas. Portanto, mudanças nesses parâmetros do sistema motor podem alterar a atividade motora somática. **Objetivo:** determinar a ação de diferentes doses de Clonazepam combinado com exercício físico (natação) sobre a atividade motora em camundongos *Swiss*. **Material e Métodos:** camundongos *Swiss* (18 animais) foram submetidos a tratamento com Clonazepam e exercício físico. Determinou-se a atividade motora através do teste de “Campo aberto”. **Resultados e Discussão:** o Clonazepam (0,033mg/Kg) combinado com o exercício físico (natação) provocou aumento expressivo da atividade motora dos camundongos, contrariando de alguma forma o fenômeno de habituação ao ambiente, provavelmente devido a mecanismos relacionados à plasticidade neuronal, tais como depressão em longo termo (LTD) e potenciação em longo termo (LTP), desencadeados provavelmente pelo influxo de cloreto, estimulado pela ação do Clonazepam. **Conclusões:** O Clonazepam (0.033mg/Kg) combinado com atividade física aumentou a atividade motora, provavelmente através de mecanismos de plasticidade neuronal.

**Palavras-chave:** Atividade motora. Plasticidade neuronal. Clonazepam.

### ABSTRACT

The neural plasticity reflect the adaptation power of the nervous system, changes of neural excitability and metabolic function are physiological expressions of neural plasticity associated to the ionic distribution and neurotransmitters secretion, thus, changes in the somatic motor system's excitability (hypoactivity or hyperactivity) will be dependent of this parameters. **Objective:** To determine the action of different doses of clonazepam associated to the physical activity on the motor behavior. **Material and Methods:** The *Swiss* mice (18 animals) were treated with Clonazepam and physical activity (in the swimming pool). The motor activity was determined by the “Open Field” test. **Results and Discussion:** The increase in motor activities, associated with Clonazepam (0.033mg/Kg) and physical activities (swimming) may be explained by the neural plasticity mechanisms: long-term depressions (LTD) and long-term potentiation (LTP), associated with the chloride influx stimulated by clonazepam. This result is opposite to the normal habituation of animals. **Conclusions:** Clonazepam(0.033mg/Kg) associated with the physical activity strengthens the motor activity, probably through neural plasticity mechanisms.

**Keywords:** Motor activity. Neuronal plasticity. Clonazepam.

**Autor correspondente:** Wagner de Jesus Pinto, Univeridade Federal do Acre, Campus Universitário, BR 364, km 4, Distrito Industrial, Rio Branco, Acre, Brasil. CEP: 69920-900. Telefone: +55 68 3901-2648. E-mail: wagner.wjp@gmail.com

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

Recebido em: 18 Set 2016; Revisado em: 01 Abr 2017; Aceito em: 01 Abr 2017.

## INTRODUÇÃO

A excitabilidade neuronal e muscular tem relação direta com a correta distribuição de íons em ambas as faces da membrana celular.<sup>1</sup> A função motora somática pode ser mensurada através da relação matemática: dopamina/serotonina ou noradrenalina/serotonina.<sup>2,3</sup> Qualquer interferência nessa distribuição iônica ou nas concentrações de neurotransmissores torna possível modular ou adaptar o nível de trabalho do sistema motor somático. A plasticidade neuronal através de seus vários mecanismos fisiológicos reflete a essência funcional do sistema nervoso e o poder adaptativo do mesmo, modificando constantemente a excitabilidade e metabolismo neuronal bem como o nível de neurotransmissores buscando adaptação.<sup>4</sup> Entre os mecanismos de plasticidade neuronal encontramos a depressão em longo termo (LTD) e potenciação em longo termo (LTP), fenômenos estes que respondem a estimulações elétricas com baixas e altas frequências respectivamente nos centros nervosos.<sup>5</sup> As sinapses glutamatérgicas e os receptores AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico) e NMDA (N-metil-D-aspartato)<sup>6</sup> têm particular importância nessa cadeia de eventos. Os receptores AMP e NMDA são em essência canais iônicos, sendo o íon magnésio parte da estrutura do receptor NMDA bem como modulador de diferentes funções devido à oposição e possível bloqueio eletrostático do magnésio sobre íons com carga positiva.<sup>7</sup>

O Clonazepam, é um medicamento da família das benzodiazepinas, capaz de desencadear ações sedativas, ansiolíticas e anticonvulsivantes, dentre outras.<sup>8</sup> Parece interagir com os receptores gabaérgicos tipo A, juntamente com o neurotransmissor inibidor ácido gama amino butírico (GABA) no sentido de aumentar a permeabilidade da membrana neuronal ao íon cloreto.<sup>8</sup> Esta interação medicamento-receptor potencializa a ação do neurotransmissor e aumenta o influxo de cloreto (Cl<sup>-</sup>) gerando hiperpolarização<sup>8</sup> nos neurônios e consequentemente alterando a excitabilidade da membrana neuronal. Desse modo, o Clonazepam potencializa as ações gabaérgicas.<sup>9</sup>

Portanto, a excitabilidade neural associada à liberação de neurotransmissores constituem dois componentes extremamente relevantes na função motora somática voluntária e involuntária.<sup>10</sup> Esses parâmetros podem determinar a hipo ou hiperativação do sistema motor somático. Uma das formas de estudar a atividade motora e, portanto, o nível de excitabilidade do sistema motor em mamíferos (camundongos), é através do teste de “Campo aberto” que pode ser espontâneo e/ou induzido.<sup>11</sup> Essas provas também determinam o nível de ansiedade dos animais de experimentação dado que a atividade motora nos mamíferos depende dentre outros fatores do desejo ou necessidade de conhecer o “novo” ambiente e o medo de encarar uma “nova” situação ou nova realidade externa, o temor gera ansiedade e redução da atividade motora, muitas vezes até a imobilidade. Sendo assim, neste trabalho propõe-se um estudo da possível ação do Clonazepam e do exercício físico (natação), sobre a atividade motora em camundongos.

## OBJETIVO GERAL

Estudar através de um modelo de atividade motora, a ação do Clonazepam combinado com o exercício físico sobre a excitabilidade do sistema motor em camundongos.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Determinar a ação de diferentes doses de Clonazepam combinado com exercício físico (natação) sobre a atividade motora em camundongos *Swiss*;

b) Determinar a ação do exercício físico (natação) sobre a atividade motora em camundongos *Swiss*.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Animais

Utilizou-se 18 camundongos machos *Swiss*, adultos jovens, entre 8 e 9 semanas de idade e massa corporal entre 30 e 45 gramas, fornecidos pelo Biotério do laboratório de Fisiologia farmacologia da Universidade Federal do Acre (UFAC). Os animais foram mantidos em regime de claro/escuro de 12/12 horas, com água e comida *ad libitum* bem como temperatura ambiental constante (25°C). Os grupos experimentais compostos por 6 animais cada, foram selecionados de maneira aleatória partindo do pré-requisito da homogeneidade da população e estratificação por massa corporal. Todos os animais foram manipulados segundo as normas do CONSEA (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal) atendendo às normas da Comissão de Ética no Uso de Animais da Ufac. Processo nº23107.014618/2014-78.

### Preparação e administração do Clonazepam

A partir das doses utilizadas no ser humano e referidas nas bulas do medicamento construiu-se uma curva dose-resposta para adequar a dose a camundongos. Dissolveu-se 0,125mg de Clonazepam (Clozam/Laboratório Cristália/Brasil) em água destilada até o volume de 10 ml (aproximadamente 0.0125mg/mililitro). Foram administradas doses orais dessa solução de acordo com a Tabela 1. Aos animais pertencentes ao grupo controle foi administrada água destilada. O Clonazepam e a água destilada foram administrados por via oral. O Clonazepam foi administrado antes de iniciar o treino diário (atividade física durante os 5 dias). O treino na piscina realizou-se uma vez por dia durante 5 dias, da seguinte forma: um minuto nadando e um minuto de repouso, até atingir o minuto 5 do dia (total 5 minutos nadando e 5 minutos em repouso), este foi o primeiro bloco. Este esquema se repetiu 5 vezes no dia (25 minutos nadando e 25 minutos em repouso) e entre um bloco e outro realizou-se intervalos de 5 minutos de repouso. Este esquema repetiu-se durante 5 dias. As provas de “campo aberto” realizaram-se no sexto dia após iniciado o experimento (às 144 e 145 horas respectivamente).

**Tabela 1.** Esquema de tratamento: efeitos do Clonazepam e a natação sobre a atividade motora em camundongos.

| GRUPO                    | TRATAMENTO               | TREINO NA PISCINA       | ATIVIDADE MOTORA |             | N           |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------|-------------|-------------|
| I                        | Clonazepam (0,033 mg/kg) | 5 tempos de 5 min. cada | CA               | CA          | 6           |
| II                       | Clonazepam (0,066 mg/kg) | 5 tempos de 5 min. cada | CA               | CA          | 6           |
| IIIc+ (controle)         | Água destilada (0,30 ml) | 5 tempos de 5 min. cada | CA               | CA          | 6           |
| <i>Tempo (min/horas)</i> |                          | <i>0</i>                | <i>60min</i>     | <i>144h</i> | <i>145h</i> |

Camundongos c+: controle positivo; mg/kg: miligramas/kg de peso corporal; min: minutos; CA: campo aberto; n: número de animais/grupo.

**Determinação da atividade motora**

A atividade motora foi determinada mediante o teste de “Campo aberto” que consiste em quantificar o deslocamento do animal em uma “caixa de conduta” construída em madeira com dimensões de 73x73cm<sup>2</sup> de área, 40 cm de altura e piso quadriculado (25 quadrados).<sup>12</sup> Por meio de observação visual e utilizando-se um cronômetro digital realizou-se a contagem do número de quadrados percorridos pelo animal de experimentação durante cinco minutos. O tempo de prova foi considerado a partir do momento em que o animal de experimentação foi colocado no centro do piso quadriculado da caixa de conduta.<sup>13</sup>

**Estatística**

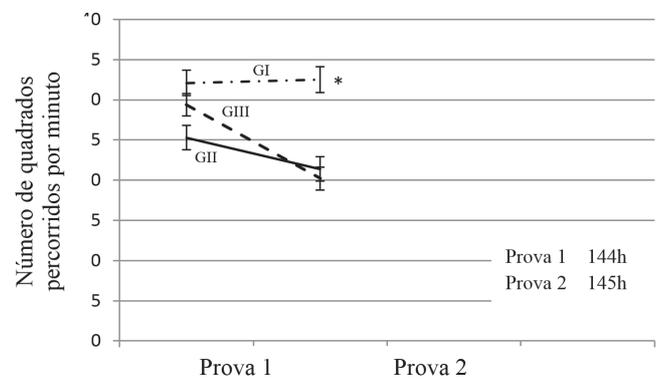
Foram realizados os testes de Mann Whitney (teste não paramétrico) e o teste *t* de Student (teste paramétrico) para amostras consideradas muito pequenas (n<8) e independentes com p<0,05.<sup>12,14</sup> Para comprovar a distribuição normal dos valores obtidos utilizou-se a prova de *Shapiro-Wilk* com uma confiança de 95%. Os resultados foram expressos como “média aritmética grupal” e o “erro padrão da média”. Para considerar diferenças entre grupos, ambas as provas devem indicar diferenças estatísticas significativas.

**RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A atividade muscular esquelética é considerada a melhor situação geradora de uma resposta de alarme no organismo, já que, promove alterações funcionais em todos os sistemas orgânicos simultaneamente, aumentando o nível e eficiência da atividade funcional de todos eles em um tempo relativamente curto. Esta situação é extremamente importante na “plasticidade neural”.<sup>14</sup> De fato, verifica-se aumento no número e complexidade das sinapses neurais e processos sofrem estimulação como, por exemplo, a potenciação (LTP) e depressão (LTD) em longo prazo.<sup>15</sup> De acordo com a Figura 1, o Grupo I, que recebeu Clonazepam (0,033mg/Kg de peso) e que foi submetido a exercício físico (natação) durante 5 dias consecutivos, mostrou a mesma atividade motora (campo aberto) em ambos os tempos de prova demonstrando assim, que longe de uma queda na atividade motora na segunda prova, exibe discreta tendência ao aumento. Essa resposta reflete a estabilidade motora ao longo do experimento, fato que se corresponde com a velocidade

de decrescimento da atividade motora (mensurada através da tangente do ângulo da curva que indica a redução da atividade motora, entre provas). O Grupo III (controle positivo) mostrou queda mais expressiva na atividade motora na segunda prova quando comparado com o Grupo I, portanto, a velocidade de decrescimento foi maior estatisticamente se comparado com o Grupo I, fato este, que pode ser explicado principalmente através do fenômeno de habituação. Já o Grupo II que recebeu Clonazepam 0,066mg/Kg de peso, mostrou velocidade de decrescimento maior estatisticamente significativa em relação ao Grupo I e se comportou estatisticamente igual em relação à velocidade de decrescimento, quando comparado com o Grupo IIIc+, evidenciando a habituação biológica junto à “possível” ação de uma dose maior de Clonazepam.

**Figura 1.** Perfil da atividade motora (campo aberto) dos Grupos I, II e III.



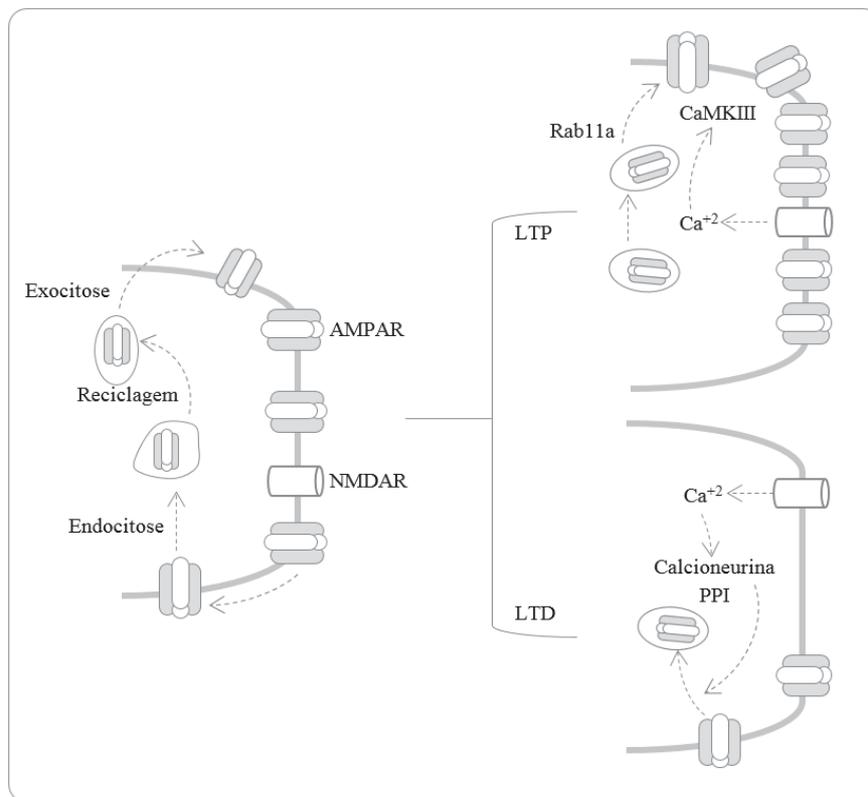
**Nota:** grupos I e II tratados com Clonazepam e submetidos a atividade física (natação). Grupo III tratado com água destilada e submetidos a atividade física (controle). Estão representados a média e o erro padrão da média dos quadrados percorridos/minuto. (\*): Diferença estatisticamente significativa.

No Grupo IIIc+ o exercício físico parece não ter modificado a queda da atividade motora dos animais, indicando que os mecanismos fisiológicos envolvidos em dita atividade motora natural (habituação) parecem não interferir com as respostas fisiológicas desencadeadas pelo exercício físico de modo que, provavelmente, o comportamento desse grupo responde à conduta biológica do animal em relação à habituação ao ambiente.<sup>12</sup> Os resultados do Grupo I mostram que a conduta dos animais se afasta da conduta biológica,

exibindo maior atividade motora.<sup>10</sup> A maior atividade motora pode estar relacionada com o aumento na síntese e liberação de neurotransmissores tais como dopamina, noradrenalina, acetilcolina, nas fendas sinápticas, associada à maior frequência de potenciais de ação deflagrados, refletindo em maior resposta muscular. Essa cadeia de eventos poderia estar relacionada também a processos funcionais de plasticidade neuronal,<sup>14,15</sup> denominados depressão em longo prazo ou LTD (*Long term depression*) e potenciação em longo prazo ou LTP (*Long term potentiation*),<sup>14</sup> processos típicos que ocorrem quando se estimula eletricamente com baixa e elevada frequência um centro nervoso (Figura 2). O LTD é considerado um mecanismo de plasticidade neuronal, caracterizando-se por queda parcial na atividade do centro nervoso. Subsequente

a esse fenômeno, tem-se comprovado o surgimento de uma resposta compensatória, o LTP, também considerado como um mecanismo de plasticidade neuronal, caracterizando-se por atividade neuronal bem maior e compensadora da LTD. A participação dos receptores AMPA e NMDA nestes mecanismos é fundamental. O exercício físico provoca aumento do número e complexidade das sinapses neuro-neuronais, bem como dos processos funcionais associados a estas sinapses como parte dos mecanismos adaptativos do sistema nervoso.<sup>14</sup> Por outro lado, o Clonazepam por meio dos receptores gabaérgicos tem ação oposta, já que potencializa o influxo de Cl<sup>-</sup> ao interior dos neurônios, conduzindo a célula à hiperpolarização e, portanto, depressão da atividade elétrica neuronal.

**Figura 2.** Potenciação em longo prazo (LTP) e Depressão em longo prazo (LTD).



**Nota:** na LTP os receptores AMPA migram em direção da fenda sináptica, tornando a sinapse mais eficiente. Na LTD os receptores AMPA migram se afastando da fenda sináptica reduzindo a resposta celular, o receptor AMPA é de fato um canal de sódio.

Dessa forma, a depressão (LTD), seguida de potenciação (LTP) nos centros nervosos poderia ter sido influenciada e reproduzida de alguma forma por meio da utilização de Clonazepam (0,033mg/Kg de peso) e a possível hiperpolarização ocasionada por ele, de tal forma que no Grupo I permanece constante a atividade motora entre provas (144-145 horas), sendo estatisticamente diferente se comparado com o Grupo III (controle positivo). Nesse caso, o Clonazepam não contribuiu com a redução da atividade motora provavelmente por ter potencializado de alguma forma o processo de LTP. A plasticidade neuronal explica a capacidade adaptativa do sistema nervoso central, e provavelmente o treino diário

(natação) pode ter facilitado a formação de novas sinapses que finalmente aperfeiçoaram a capacidade adaptativa do sistema motor. Esses mecanismos devem ter ocorrido tanto no Grupo I quanto no Grupo III. A diferença de respostas fisiológicas entre esses dois grupos poderia, portanto, ser atribuída à depressão inicial, talvez gerada pelo influxo de Cl<sup>-</sup> no Grupo I seguida da potenciação funcional nas estruturas do sistema motor (LTP). Resultados similares a estes foram obtidos utilizando este esquema de tratamento nas atividades de aprendizado e memória (dados não publicados). O Grupo II que recebeu 0,066mg/kg de peso corporal de Clonazepam, também submetido ao treino durante cinco dias (natação), mostrou

resultados na atividade motora intermediários entre o Grupo I e o Grupo IIIc+, de modo que, provavelmente, o exercício físico tenha induzido aumento da eficiência do sistema motor neste grupo (plasticidade neuronal) expressando essa resposta através da tendência maior à atividade motora com base na despolarização e ativação neuronal. Por outro lado, a maior dose de Clonazepam, parece ter sido decisiva para a tendência à hiperpolarização do próprio sistema motor e provavelmente é por essa razão que o Grupo II se afasta do Grupo I e se aproxima mais ao Grupo III, com relação, claro, à atividade motora aferida mediante a prova de campo aberto.

## REFERÊNCIAS

1. Silva AS, Souza IL, Silva BA. Canais iônicos na epilepsia. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2014;47(4):370-6.
2. Barbosa FT, Barbosa LT, Cunha RM, Gonçalves GP, Souza DA. Uso do sulfato de Mg+2 por via intravenosa e nebulização para tratamento de asma aguda na emergência. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(3):369-73.
3. Nielsen FH, Lukaski HC. Update on the relationship between magnesium and exercise. *Magnes Res*. 2006;19(3):180-9.
4. Shaffer J. Neuroplasticity and clinical practice: building brain power for health. *Front Psychol*. 2016;7(1118):1-12.
5. Lüscher C, Malenka RC. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(6):1-15.
6. Gundersen V, Storm-Mathisen J, Bergersen LH. Neuroglial Transmission. *Physiol Rev*. 2015;95(3):695-726.
7. DeRossi R, Pompermeyer CT, Silva-Neto AB, Barros AL, Jardim PH, Frazilio FO. Sulfato de Mg+2 prolonga a analgesia epidural lombosacral induzida pela quetamina em carneiros. *Acta Cir Bras*. 2012;27(2):137-43.
8. Cui Y, Xu H, Chen FM, Liu JL, Jiang L, Zhou Y, et al. Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Dis*. 2016;22(6):503-11.
9. Sankar R. GABA(A) receptor physiology and its relationship to the mechanism of action of the 1,5-benzodiazepine clobazam. *CNS Drugs*. 2012;26(3):229-44.
10. Straka H, Simmers J, Chagnaud BP. A new perspective on predictive motor signaling. *Curr Biol*. 2018;28(5):R232-R43.
11. Buznego Rodriguez MT, Peña AC, Sarría EG, Cuéllar AC, Pérez-Saad H. Efecto de los extractos acuoso y etanólico de *Cestrum nocturnum* L. sobre la conducta exploratoria y pruebas de analgesia. *Rev Cubana Plant Med*. 2005;10(2):1-10.
12. Fernandez Urquiza F, Rodríguez Treto R, Torres Fuentes M, Oliva Igarza ME, Pérez Farinas C, Bacallao González M. Características químico-farmacéuticas y propiedades farmacológicas de extractos de *Musa Sp ABB* (plátano burro). *Rev Cubana Plant Med*. 1997;2(2):40-4.
13. Bento JA, Tormena RA, Araujo SR, Silva AL. Comportamento motor, sob estímulo farmacológico, de segmentos duodenais pré e pós-papilar de ratos albinos. *Acta Cir. Bras*. 1998;13(2).
14. Lecrux C, Hamel E. Neuronal networks and mediators of cortical neurovascular coupling responses in normal and altered brain states. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016;5(371):1705-10.
15. Oliva AD, Dias GP, Reis RA. Plasticidade sináptica: natureza e cultura moldando o self. *Psicol Reflex Crít*. 2009;22(1):128-35.

## CONCLUSÕES

Tendo em conta as doses administradas aos animais experimentais e o modelo animal utilizado para realizar as determinações, pode-se concluir que: o Clonazepam (0,033 mg/kg de peso) combinado com atividade física (natação) potencializou a atividade do sistema motor provavelmente através dos mecanismos de plasticidade neuronal. Parece que a atividade física (natação) não interfere com os mecanismos fisiológicos envolvidos no fenômeno de habituação ao ambiente.

### Como citar:

Treto RR, Cunha RM, Pinto WJ, Souza MN, Gutierrez LA. Atividade motora em camundongos *Swiss* submetidos a treino físico (natação) combinado ou não com Clonazepam. *Rev Med UFC*. 2018 abr-jun;58(2):9-13.

# Perfil dos cuidadores de pacientes com transtornos mentais do Hospital Universitário Walter Cantídio

## Profile of caregivers of patients with mental disorders of Hospital Universitário Walter Cantídio

João Paulo Lima Santos<sup>1</sup>. Lis Caetano Nóbrega Costa Araújo<sup>2</sup>. Solangio Rodrigues Timbó<sup>2</sup>. Rodrigo Freitas da Costa<sup>1</sup>. José Evangleyson de Paiva Girão<sup>3</sup>. Arthur Alcântara Lima<sup>4</sup>. Eugênio de Moura Campos<sup>5</sup>.

1 Médico, Residente em Psiquiatria, Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Acadêmico(a) do curso de Medicina, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Enfermeiro, Residente em Saúde Mental da Residência Multiprofissional em Saúde, Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 4 Médico, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 5 Doutor em Farmacologia, Psiquiatra, Coordenador do programa de Psiquiatria do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), professor adjunto de Psiquiatria pela Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** determinar o perfil dos cuidadores de pacientes com transtornos mentais acompanhados em ambulatórios de Psiquiatria Geral. **Metodologia:** estudo transversal realizado durante novembro e dezembro de 2016, sendo incluídos no estudo os cuidadores maiores de 18 anos que preenchiam a definição de cuidador informal. Eles responderam a um questionário sobre dados gerais e a sua função de cuidador. Os dados foram tabelados e analisados com o auxílio do Microsoft Excel<sup>®</sup> for Windows 2010. Foram respeitados os princípios para os procedimentos éticos em pesquisas. **Resultados:** foram entrevistados 68 cuidadores. Notou-se predomínio do sexo feminino (80,9%), ausência de orientações sobre a evolução dos transtornos apresentados (52,9%) e falta de instruções sobre como auxiliar o paciente em casa (64,7%). Os diagnósticos psiquiátricos mais comuns nos pacientes acompanhados foram depressão (33,8%), transtornos psicóticos (30,9%) e transtorno afetivo bipolar (10,3%). As principais responsabilidades dos cuidadores envolviam comparecimento a consultas (96,6%). **Conclusão:** percebe-se que ainda há carência de informações sobre transtornos mentais e sobre como manejar as dificuldades do cotidiano do paciente psiquiátrico. Com este perfil, podemos elaborar estratégias para fornecer mais atenção aos cuidadores e assim ajudá-los a lidar com os obstáculos associados aos transtornos mentais, diminuindo sua sobrecarga e proporcionando melhor cuidado ao paciente.

**Palavras-chave:** Cuidadores. Perfil de saúde. Saúde mental.

### ABSTRACT

**Objective:** the goal of this research is to determine the profile of the caregivers currently helping patients with mental disorders followed up in General Psychiatry clinics. **Methods:** cross-sectional study conducted during November-December 2016. Caregivers older than 18 years who fulfilled the definition of informal caregiver were included in the study. They answered questions about general information and their responsibilities as caregivers. The data were tabulated and analyzed with Microsoft Excel<sup>®</sup> for Windows 2010. Ethical principles in research have been respected. **Results:** it was noted a predominance of female caregivers (80.9%), lack of orientation about disorders (52.9%) and lack of instructions on how to better care for patients at home (64.7%). The most frequent psychiatric illnesses in the followed patients were depression (33.8%), psychotic disorders (30.9%) and bipolar disorder (10.3%). The main caregiver responsibilities were accompanying patients to clinic visits (96.6%) and administering their medication (82.4%). **Conclusion:** considering the collected data, it is noticeable there is still need for education about mental disorders and how to manage the daily hardships of psychiatric patients. It's possible to plan strategies to provide more attention to caregivers and help them deal with the obstacles associated with mental illnesses, alleviating their overload and providing better care to patients.

**Keywords:** Caregivers. Health profile. Mental health.

**Autor correspondente:** João Paulo Lima Santos, Rua Juvenal de Carvalho, 710, Bairro de Fátima, Fortaleza, Ceará. CEP: 60050-220. Telefone: +55 85 99186-3689. E-mail: jplima.med@gmail.com

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

Recebido em: 24 Feb 2017; Revisado em: 23 Mar 2017; Aceito em: 08 Abr 2017.

## INTRODUÇÃO

Transtornos mentais são sabidamente problemas de saúde pública. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 650 milhões de indivíduos no mundo sofrem de algum tipo de transtorno mental, acarretando em sofrimento tanto para essas pessoas como para suas famílias e para a sociedade. Quando somados, tais transtornos são responsáveis por 25% dos anos vividos com incapacidade.<sup>1</sup> Segundo o Ministério da Saúde, 3% da população geral sofre de transtornos mentais graves e persistentes.<sup>2</sup>

Durante muitos anos, o tratamento dos transtornos psiquiátricos no Brasil consistiu em um modelo centrado na internação hospitalar, de longos períodos, que os privava do convívio social. Nos últimos anos diminuiu-se progressivamente a quantidade de leitos hospitalares e o tempo de internação, orientado-se a assistência através de serviços na rede básica de saúde. Esse novo modelo baseia-se no cuidado intensivo, personalizado e promotor de vida. Atualmente, a assistência ao paciente com transtornos mentais centraliza-se no convívio familiar. Neste contexto, surge o papel do cuidador como um dos responsáveis pela atenção, acompanhamento e reabilitação efetiva desses pacientes.<sup>3-5</sup>

O cuidador pode ser formal ou informal. O informal é a pessoa sem remuneração pelo papel desempenhado, responsável por auxiliar indivíduos doentes ou dependentes nas atividades diárias.<sup>6</sup> Esse auxílio envolve cuidar das necessidades básicas, administrar medicamentos, fornecer suporte financeiro e ainda lidar com crises comportamentais.<sup>3</sup> Diante do acúmulo dessas funções, esta ocupação acaba por trazer sobrecarga na vida desse indivíduo, podendo influenciar, inclusive, sua saúde. As dificuldades enfrentadas pelo cuidador são agravadas com o despreparo em lidar com pessoas com transtornos mentais, a falta de informações a respeito da doença, a falta de recursos no ambiente doméstico, as restrições da vida pessoal e o preconceito da sociedade. Isto acaba por gerar consequências negativas físicas e mentais, como hipertensão arterial, aumento dos níveis séricos de hormônios relacionados ao estresse, redução da imunidade e desenvolvimento de transtornos de humor.<sup>7,8</sup>

Reconhecendo a importância dessa população nos cuidados em saúde mental, é fundamental conhecer mais a respeito das características associadas à função de cuidador de pacientes com transtornos mentais. Assim, com este trabalho, objetivou-se conhecer o perfil dos cuidadores como uma forma de contribuir para a elaboração de ações voltadas a este grupo.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com cuidadores informais de pacientes dos ambulatórios de Psiquiatria Geral do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Os cuidadores foram convidados a participar de uma entrevista no período de novembro a dezembro de 2016, quando responderam a um questionário sobre faixa etária, gênero, nível de escolaridade, estado civil, ocupação, grau de parentesco com o paciente, doenças, uso de medicamentos,

tempo que se encaixa na função e nível de informações sobre o transtorno mental do paciente. A respeito dos pacientes, foram perguntados sobre o diagnóstico e os medicamentos em uso.

Os critérios de inclusão consistiram em os participantes terem mais de 18 anos e preencherem a definição de cuidador informal, sendo este o indivíduo responsável por auxiliar uma pessoa com doença mental ou dependente na realização de atividades diárias, sem receber remuneração por essa atividade.

Os dados coletados foram tabelados, analisados e apresentados sob formas de gráficos e tabelas, feitos com o auxílio do Microsoft Excel® for Windows 2010, com o qual foram calculadas as médias das afirmações e os desvios.

Foram respeitados todos os princípios e normas para os procedimentos éticos em pesquisas envolvendo seres humanos requeridos pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Número do parecer do comitê de ética: 1.799.229.

## RESULTADOS

68 cuidadores aceitaram serem entrevistados. A maioria pertencia ao sexo feminino (80,9%), com idade variando entre 18 a 77 anos (média, 45,0; desvio padrão 15), tinha alguma relação de parentesco com o paciente e moravam no mesmo domicílio que o paciente. Dentre as relações de parentesco apontadas, destacaram-se filhos (29,4%), pais (25%), cônjuges (22,1%) e irmãos (11,8%). Sobre ocupação profissional, 54,4% disseram não trabalhar na época da entrevista e, destes, 57% disseram ter abandonado o trabalho para poder cuidar do paciente (Tabela 1).

No tocante aos fatores relacionados a sua saúde, 26 (38,2%) entrevistados disseram possuir doenças e, destes, apenas 6 (23,1%) referiram possuir um transtorno mental. Do total de entrevistados, 42,6% relatou utilizar pelo menos um tipo de medicamento diariamente. Parte dos medicamentos de uso diário eram anticoncepcionais (7,3%) ou suplementos vitamínicos (4,4%).

A maioria exercia a função de cuidador há mais de 1 ano e cuidava de pacientes predominantemente do sexo feminino (57,4%). Sobre informações recebidas em atendimentos, 26 (38,2%) deles dizem não ter recebido explicações sobre o transtorno mental apresentado pelo paciente, 36 (52,9%) não sabem como a doença pode evoluir ao longo do tempo e 44 (64,7%) não receberam instruções sobre como auxiliá-lo em casa. Os principais diagnósticos psiquiátricos nos pacientes acompanhados foram depressão, transtornos psicóticos e transtorno bipolar (Tabela 2). As principais responsabilidades citadas foram: acompanhamento em consultas, administração de medicamentos, transporte, alimentação, exercícios, lazer e higiene, sendo que 95% deles são responsáveis por duas ou mais destas funções. A maioria dos pacientes utilizava diariamente mais que dois medicamentos (82,3%).

**Tabela 1.** Características sociodemográficas dos cuidadores de pacientes com transtornos mentais.

| Variáveis sociodemográficas                 |                               | N  | %    |
|---|-------------------------------|----|------|
| Faixa Etária                                | 18-40 anos                    | 27 | 39,7 |
|   | 40-65 anos                    | 34 | 50   |
|   | > 65 anos                     | 7  | 10,3 |
| Gênero                                      | Masculino                     | 13 | 19,1 |
|   | Feminino                      | 55 | 80,9 |
| Escolaridade                                | Analfabeto                    | 4  | 5,9  |
|   | Ensino fundamental incompleto | 17 | 25   |
|   | Ensino fundamental completo   | 7  | 10,3 |
|   | Ensino médio incompleto       | 3  | 4,4  |
|   | Ensino médio completo         | 23 | 33,8 |
|   | Ensino superior incompleto    | 5  | 7,4  |
| Estado Civil                                | Ensino superior completo      | 9  | 13,2 |
|   | Solteiro                      | 31 | 45,6 |
|   | Casado                        | 29 | 42,6 |
|   | Viúvo                         | 3  | 4,4  |
| Ocupação                                    | Divorciado                    | 5  | 7,4  |
|   | Sim                           | 31 | 45,6 |
|   | Não                           | 37 | 54,4 |
| Depende financeiramente do paciente         | Sim, inteiramente dependente  | 12 | 17,6 |
|   | Sim, parcialmente dependente  | 13 | 19,1 |
|   | Não                           | 43 | 63,2 |
| Possui relação de parentesco com o paciente | Sim                           | 65 | 95,6 |
|   | Não                           | 3  | 4,4  |

**Tabela 2.** Dados associados ao paciente e à função de cuidador.

| Dados  |                                      | N  | %    |
|--|--------------------------------------|----|------|
| Tempo que se encaixa na função de cuidador                       | Menos de 1 ano                       | 15 | 22,1 |
|  | 1-5 anos                             | 25 | 36,8 |
|  | 6-10 anos                            | 12 | 17,6 |
|  | 11-15 anos                           | 10 | 14,7 |
|  | 16-20 anos                           | 4  | 5,9  |
|  | Mais que 20 anos                     | 2  | 2,9  |
| Sexo do paciente   | Masculino                            | 29 | 42,6 |
|  | Feminino                             | 39 | 57,4 |
| Principais diagnósticos psiquiátricos dos pacientes acompanhados | Depressão                            | 23 | 33,8 |
|  | Esquizofrenia                        | 21 | 30,9 |
|  | Transtorno afetivo bipolar           | 7  | 10,3 |
|  | Transtorno de Ansiedade Generalizada | 7  | 10,3 |
|  | Transtornos de Personalidade         | 4  | 5,9  |
|  | Transtorno do pânico                 | 4  | 5,9  |

Continua.

Conclusão.

**Tabela 2.** Dados associados ao paciente e à função de cuidador.

| Dados   |     | N  | %    |
|---|-----|----|------|
| Algum profissional já lhe explicou sobre o que é a doença do paciente | Sim | 42 | 61,8 |
|   | Não | 26 | 38,2 |
| Foi informado como a doença pode evoluir                              | Sim | 32 | 47,1 |
|   | Não | 36 | 52,9 |
| Recebeu instruções sobre como ajudar o paciente em casa               | Sim | 24 | 35,3 |
|   | Não | 44 | 64,7 |
| Exerce a função de cuidador para outra pessoa                         | Sim | 11 | 16,2 |
|   | Não | 57 | 83,8 |

## DISCUSSÃO

A maioria dos pacientes pertence ao sexo feminino, dado consistente com a literatura, que mostra ser esse o sexo predominante entre os pacientes com transtornos mentais.<sup>9</sup> Em congruência com outros estudos acerca do perfil de cuidadores,<sup>10-14</sup> notou-se o predomínio do gênero feminino além de algum grau de parentesco com o paciente. A função de cuidador, ao relacionar-se com a necessidade de suporte constante ao paciente, geralmente é atribuída a pessoas próximas, como pode ser observado pelo fato de residirem ambos no mesmo domicílio e por terem um parentesco próximo (mais de 75% são filhos, pais ou cônjuges).

Ser cuidador envolve lidar com diversas decisões e dificuldades que surgem na rotina, o que pode ser facilitado se o indivíduo tiver informações adequadas a respeito dos transtornos.<sup>4</sup> Entretanto, de acordo com os dados deste estudo, uma parcela importante (38,2%) diz não ter recebido explicações sobre o transtorno mental apresentado pelo paciente. Este achado indica a falta de suporte oferecido ao cuidador, ainda mais quando levamos em conta que a grande maioria dos transtornos apresentados são comuns na rotina dos atendimentos em saúde em qualquer nível de assistência. Espera-se uma psicoeducação adequada à população, e por isso este dado chama a atenção, pois a maioria dos cuidadores não sabe do que se trata o transtorno do paciente.

Entender como a doença se manifesta ao longo do tempo ajuda no processo do cuidado ao paciente com transtorno mental.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Investing in mental health: evidence for action [Internet]. Geneva: WHO; 2013 [Acesso em: 27 jul 2016]. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87232/1/9789241564618\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87232/1/9789241564618_eng.pdf)
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes assistenciais em saúde mental na saúde suplementar [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2008 [Acesso em: 18 jul 2016]. Disponível em: [http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano\\_de\\_saude\\_e\\_Operadoras/Area\\_do\\_consumidor/diretrizes\\_assistenciais.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano_de_saude_e_Operadoras/Area_do_consumidor/diretrizes_assistenciais.pdf)
- Tabeleão VP; Tomasi E; Quevedo LA. Sobrecarga de familiares

Diante da falta de explicações básicas sobre o diagnóstico, era esperado uma carência geral nas demais informações, sendo isto confirmado pelas porcentagens ainda maiores de cuidadores que não foram informados sobre como a doença poderia evoluir e sobre como auxiliar o paciente em casa. Expectativas não realistas de independência do paciente para atividades gerais e as frustrações advindas disto podem ser a causa de sobrecarga e sofrimento do cuidador. Tendo em vista que muitas das condições psiquiátricas apresentadas podem gerar incapacidades, oferecer explicações e explorar possíveis dúvidas durante as consultas permitiria diminuir possíveis respostas negativas às dificuldades rotineiras do paciente. Ademais, a literatura comprova que intervenções em grupo para cuidadores, seja no aspecto psicoeducacional ou psicoterapêutico, são importantes para diminuir os níveis de estresse e sobrecarga.<sup>15</sup>

Além disso, o cuidado do paciente não pode se restringir ao momento da consulta. Em conjunto com o planejamento de ações mais imediatas (medicamentos, exames etc) é necessário oferecer uma visão integral do paciente, permitindo que o cuidador em sua rotina diversifique seu modo de cuidar.

Diante do exposto, evidencia-se a importância de que os profissionais destinem maior atenção ao cuidador para que este compreenda o transtorno mental e exerça a sua função da melhor forma, evitando consequências negativas e trazendo benefícios para os envolvidos. Como limitação deste estudo destaca-se o fato dele ter sido realizado somente no Hospital Universitário Walter Cantídio e representar o perfil dos cuidadores apenas desta instituição.

- de pessoas com transtorno psíquico: níveis e fatores associados. Rev Psiquiatr Clín. 2014;41(3):63-6.
- Nolasco M, Bandeira M, Oliveira MS, Vidal, CE. Sobrecarga de familiares cuidadores em relação ao diagnóstico de pacientes psiquiátricos. J Bras Psiquiatr. 2014;63(2):89-97.
- Albuquerque EP, Cintra AM, Bandeira M. Sobrecarga de familiares de pacientes psiquiátricos: comparação entre diferentes tipos de cuidadores. J Bras Psiquiatr. 2010;59(4):308-16.
- Brasil. Ministério da Saúde. Guia prático do cuidador [Internet].

Brasília: Ministério da Saúde; 2008 [Acesso em: 16 jul 2016]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_pratico\\_cuidador.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_cuidador.pdf)

7. Cardoso L, Galera SA, Vieira MV. O cuidador e a sobrecarga do cuidado à saúde de pacientes egressos de internação psiquiátrica. *Acta Paul Enferm.* 2012;25(4):517-23.

8. Valente L, Truzzi A, Souza WF, Alves GS, Sudo FK, Alves CE, et al. Autopercepção de saúde em cuidadores familiares e o tipo de demência: resultados preliminares de uma amostra ambulatorial. *Rev Bras Neurol.* 2013;49(1):13-9.

9. Santos EG, Siqueira MM. Prevalência dos transtornos mentais na população adulta brasileira: uma revisão sistemática de 1997 a 2009. *J Bras Psiquiatr.* 2010;59(3):238-46.

10. Oliveira DC, Carvalho GS, Stella F, Higas CM, Elboux MJ. Qualidade de vida e sobrecarga de trabalho em cuidadores de idosos em seguimento ambulatorial. *Texto Contexto Enferm.* 2011;20(2):234-40.

11. Almeida MM, Schal VT, Martins AM, Modena CM. A sobrecarga de cuidadores de pacientes com esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul.* 2010;32(3):73-9.

12. Barroso SM, Bandeira M, Nascimento E. Sobrecarga de familiares de pacientes psiquiátricos atendidos na rede pública. *Rev Psiquiatr Clín.* 2007;34(6):270-7.

13. Gaioli CC, Furegato AR, Santos JL. Perfil de cuidadores de idosos com doença de Alzheimer associado à resiliência. *Texto Contexto Enferm.* 2012;21(1):150-7.

14. Moscoso MA, Marques RC, Ribeiz SR, Santos L, Bezerra DM, Jacob W Filho, et al. Profile of caregivers of Alzheimer's disease patients attended at a reference center for cognitive disorders. *Dement Neuropsychol.* 2007;1(4):412-17.

15. Santos RL, Sousa MF, Brasil D, Dourado M. Intervenções de grupo para sobrecarga de cuidadores de pacientes com demência: uma revisão sistemática. *Rev Psiquiatr Clín.* 2011;38(4):161-7.

**Como citar:**

Santos JP, Araújo LC, Timbó SR, Costa RF, Girão JE, Lima AA, et al. Perfil dos cuidadores de pacientes com transtornos mentais do Hospital Universitário Walter Cantídio. *Rev Med UFC.* 2018 abr-jun;58(2):14-18.

# Perfil dos recém-nascidos a termo admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Maternidade Escola Assis Chateaubriand

## Profile of term newborn admitted in the Neonatal Intensive Care Unit of Maternidade Escola Assis Chateaubriand

Ana Caroline Dantas Guedes de Moura<sup>1</sup>. Maria Francielze Holanda Lavor<sup>2</sup>. Victor de Alencar Moura<sup>3</sup>.

1 Médica pediatra, residente em Neonatologia, Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Mestre em Saúde Pública pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Especialista em Pediatria, Neonatologia e Medicina Intensiva Pediátrica. Médica da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC-UFC) e Instituto Dr. José Frota, Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Médico Ginecologista e Obstetra. Mestrando no Mestrado Profissional em Saúde da Mulher e da Criança, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** avaliar a admissão de recém-nascidos a termo (RNTs) na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), considerando as principais causas e o desfecho final. **Métodos:** trata-se de um estudo retrospectivo, observacional com análise documental de prontuários, realizado na Maternidade Escola Assis Chateaubriand, no período de janeiro a junho de 2016. Os dados foram consolidados utilizando o programa *Statistical Package for the Social Science 22* (SPSS) e apresentados em forma de frequência simples, gráficos e tabelas. **Resultados:** observou-se uma taxa de admissão de RNTs na UTIN de 11,69%, com permanência média de 6,3 dias. As principais patologias responsáveis pelos internamentos foram: respiratórias (35,7%), malformações abdominais/trato gastrointestinal (TGI) (11,9%), icterícia (7,1%), malformação diafragmática (7,1%) e pós-cirúrgico (7,1%). A comparação entre a necessidade de reanimação e o suporte respiratório utilizado mostrou que RNTs que não foram reanimados ficaram em ar ambiente, ao contrário dos reanimados que ficaram em ventilação mecânica invasiva (VMI), sendo um indicativo de que quanto mais comprometido após o nascimento, maiores as chances de necessidade de suporte respiratório. **Conclusão:** constatou-se que a assistência neonatal, desde a sala de parto até o desfecho final, com a aplicação de técnicas apropriadas de reanimação e suporte respiratório, fez com que a maioria dos RNTs admitidos tivesse alta (71,4%).

**Palavras-chave:** Neonatologia. Nascimento a termo. Unidades de Terapia Intensiva Neonatal.

### ABSTRACT

**Objective:** the main objective of this research was to identify, quantify, and analyze the main causes and the outcome of term newborns (TNBs) admitted in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). **Methodology:** this is a retrospective observational study, with documentary analysis of medical records of patients, made at Maternidade Escola Assis Chateaubriand, from January to June 2016. The data were consolidated using the SPSS 22 software and presented as absolute frequency, graphs and tables. **Results:** the TNBs admission to NICU was 11.69%, with average stay of 6.3 days. The main pathologies that resulted in TNBs hospitalizations were: respiratory (35.7%), abdominal malformations/TGI, (11.9%), jaundice (7.1%), diaphragmatic malformation (7.1%), and post-surgery (7.1%). The evaluation between the need of neonatal resuscitation and the respiratory support offered showed that the TNBs that were not resuscitated stayed in room-air, unlike the reanimated ones, that needed invasive mechanical ventilation (IMV), being an indication that the more committed the TNBs after the birth, the greater the chances of necessity for respiratory support. **Conclusion:** it was verified that the neonatal assistance, from birth room to outcome, using the appropriate resuscitation and respiratory support techniques, resulted in the discharge of the majority TNBs admitted in NICU (71.4%).

**Keywords:** Neonatology. Term birth. Neonatal Intensive Care Unit.

**Autor correspondente:** Ana Caroline Dantas Guedes de Moura, Maternidade Escola Assis Chateaubriand, setor de Neonatologia, Rua Coronel Nunes de Melo, s/n, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-270. Telefone: +55 84 98865-2206. E-mail: caroldgmoura@hotmail.com

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

Recebido em: 10 Fev 2017; Revisado em: 30 Mar 2017; Aceito em: 29 Abr 2017.

## INTRODUÇÃO

A Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) é destinada ao atendimento dos recém-nascidos considerados de alto risco para complicações e evolução para o óbito, sendo as patologias responsáveis pela admissão as mais variadas.<sup>1</sup>

O parto antes das 37 semanas completas de gestação é tradicionalmente definido como “pré-termo”, entre 37 e 41 semanas e 6 dias como “a termo”, e a partir de 42 semanas “pós-termo”.<sup>2</sup> Muita atenção é dada às complicações observadas em recém-nascidos (RNs) pré-termo e pós-termo, mas com relação aos recém-nascidos a termo (RNT), são encontrados poucos estudos.<sup>3,4</sup>

Os RNTs são suscetíveis a um amplo espectro de doenças. Observa-se que, em muitos casos, as manifestações clínicas destes transtornos são extensões dos efeitos patológicos já sofridos pelo feto.<sup>2</sup>

Tracy et al.<sup>5</sup> realizaram estudo para avaliar a admissão de RNTs em UTINs na Austrália. Eles consideraram os registros de 1.001.249 mulheres que deram à luz durante o período de 1999 a 2002. As informações coletadas incluíam: fatores demográficos maternos, dados da gravidez, características do parto e resultados neonatais. Entre as mulheres de baixo risco, foram calculadas a probabilidade de admissão de RNTs nas UTINs levando em conta a idade gestacional entre 37 e 41 semanas, como também calcularam as chances de admissão na UTIN em associação a cesariana e ao nascimento instrumental, comparando-os com o parto vaginal não assistido com 40 semanas de gestação. Eles observaram que a taxa global de admissão à UTIN de RNTs foi de 8,9% para primíparas e 6,3% para múltiparas.

A obtenção de dados demonstrativos da real qualidade de assistência materno-infantil para o planejamento de ações nos serviços de saúde deve levar em conta o conhecimento da população atendida nos serviços hospitalares, principalmente na UTIN. Especial atenção deve ser dada aos seguintes fatores: análise das condições de nascimento e óbitos de neonatos, informações biológicas da gestação e parto, o quantitativo de cesarianas, prematuridade, idade e escolaridade materna, baixo peso e asfixia ao nascer.<sup>6-8</sup> Pesquisas indicam que há uma forte relação entre a idade gestacional em que é realizada uma cesariana eletiva e o risco de desconforto respiratório neonatal.<sup>9</sup>

De acordo com Gomes,<sup>10</sup> a assistência materno-infantil, em nível nacional, muitas vezes tem deixado a desejar, havendo um distanciamento da realidade existente com o que é preconizado pelas políticas públicas de saúde. Como consequência, observa-se uma inadequação da assistência desde os níveis de atenção mais básicos até os mais complexos, como os prestados nas UTINs.

Nos Estados Unidos, a taxa de admissão na UTIN varia de 9 a 13% de todos os nascidos vivos (Pollack et al., 1998). Os RNTs precoces (entre 37 semanas e 38 semanas e 6 dias) também parecem ter aumento da morbidade quando comparados

com RNs maiores de 39 semanas. Desse modo, a limitação dos nascimentos antes das 39 semanas constitui-se numa importante meta de saúde pública nos Estados Unidos.<sup>11,12</sup>

A Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), serviço terciário do Estado do Ceará, possui 21 leitos de UTIN. Observa-se que a grande maioria dos pacientes internados são RNs pré-termo, não sendo muito comum a admissão de RNT. Tendo em vista a falta de análise dos dados referentes às admissões de RNT, esta pesquisa torna-se importante pela necessidade de identificar as principais variáveis e fatores de risco que levam a este internamento, como também ao seu desfecho final, buscando planejar e melhorar o atendimento a este grupo de pacientes. De acordo com o exposto, o principal objetivo deste trabalho, considerando os dados disponíveis do período de janeiro a junho de 2016, é avaliar a admissão de RNTs na UTIN, considerando as principais causas e o desfecho final.

## METODOLOGIA

Estudo retrospectivo, observacional com análise documental de prontuários, realizado no período de janeiro a junho de 2016, constituindo-se em uma amostra de 42 RNTs admitidos na UTIN da MEAC, maternidade de referência em atenção materno-infantil do estado do Ceará, com 21 leitos de UTIN. Considerou-se como critério de inclusão todos os RNTs nascidos no período avaliado provenientes da sala de parto, da unidade de cuidados intermediários e do alojamento conjunto da instituição. Foram excluídos os pacientes com prontuário incompleto ou inconclusivo e os pacientes provenientes de outros setores da instituição que nasceram pré-termo e necessitaram de cuidados na UTIN após sua idade gestacional corrigida já ter atingido o termo (37 semanas).

Para a coleta de dados, utilizou-se uma ficha contendo variáveis relativas à idade materna, antecedente materno, realização de pré-natal, tipo de parto, idade gestacional, método para idade gestacional, boletim de Apgar, necessidade de reanimação na sala de parto, sexo, peso, estatura, perímetro cefálico, tempo de vida no momento da admissão na UTIN, suporte ventilatório ofertado na admissão à UTIN, patologia desencadeante da admissão à UTIN, tempo de permanência e desfecho evolutivo do RN.

Os dados foram consolidados utilizando o programa estatístico *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 22, e apresentados em forma de frequências absoluta e relativa, média, mediana, gráficos e tabelas. A frequência absoluta corresponde ao número de vezes que uma variável assume um determinado valor no intervalo de interesse. A frequência relativa foi determinada dividindo a frequência absoluta pelo número total de observações e a média foi calculada somando os valores de todas as observações no intervalo de interesse e dividindo pelo número total de observações. A mediana foi determinada organizando os valores em ordem crescente e, a amostra tendo um número ímpar de elementos, a mediana corresponde ao valor central.

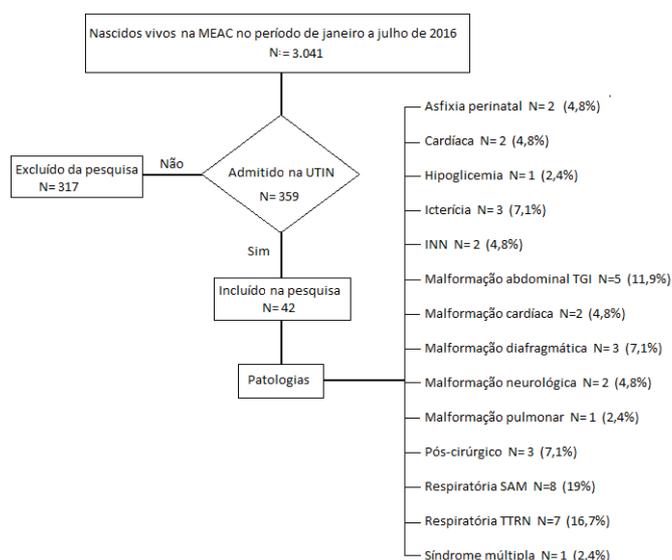
Quando a amostra possui um número par de elementos, a mediana corresponde ao valor médio dos dois valores centrais. Os dados foram comparados utilizando o teste do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para tendência, considerando 95% como limite de significância ( $p < 0,05$ ).

O protocolo de pesquisa foi realizado seguindo os preceitos éticos que regem as pesquisas em seres humanos, de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde<sup>13</sup> e com os critérios estabelecidos pela Declaração de Helsinki com suas modificações.<sup>14</sup> O trabalho foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da MEAC, da Universidade Federal do Ceará.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na MEAC, serviço terciário de referência do Ceará, de acordo com o relatório de gestão de 2016, foram realizados 3030 partos de janeiro a julho de 2016, com 3041 RNs nascidos vivos. Deste montante, 359 necessitaram de atendimento na UTIN, correspondendo a 11,80%. Considerando apenas os RNTs, observou-se um total de 42 pacientes, ou seja, 1,38% do total de nascimentos e 11,69% de RNs admitidos na UTIN. O fluxograma mostrado na Figura 1 ilustra detalhadamente estes dados. Spain et al.<sup>15</sup> relata que aproximadamente 5 a 18% dos RNTs são admitidos na UTIN e que, além do uso de recursos limitados e os encargos financeiros para o sistema de saúde, essas admissões são imprevisíveis.

**Figura 1.** Fluxograma contendo as etapas da pesquisa e as patologias que levaram a admissão do RNT na UTIN da MEAC.



Dos 42 pacientes avaliados no trabalho, detectou-se que a idade materna média era de 26,8 anos (de 17 a 42 anos). Deste total, apenas uma não realizou pré-natal (2,4%). Das que realizaram, observou-se um número médio de 7 consultas, o que demonstra que foi realizado o número mínimo de consultas preconizado pelo Ministério da Saúde, que determina que sejam realizadas, no mínimo, seis consultas.<sup>16</sup>

Constatou-se que 33 RNs nasceram por parto cesárea (78,6%). As indicações para este tipo de parto foram diversas, conforme a Tabela 1, levando em consideração que a MEAC é um serviço terciário de referência materno infantil no Estado do Ceará.

**Tabela 1.** Indicações das cesáreas dos RNTs admitidos na UTIN da MEAC.

| Indicação cesárea      | N  | %      |
|------------------------|----|--------|
| Atresia de esôfago     | 1  | 3,0%   |
| Cardiopatia fetal      | 2  | 6,1%   |
| Cesárea anterior       | 5  | 15,2%  |
| DHEG                   | 5  | 15,2%  |
| DPP                    | 2  | 6,1%   |
| Hérnia diafragmática   | 3  | 9,1%   |
| Malformações múltiplas | 2  | 6,1%   |
| Microcefalia           | 1  | 3,0%   |
| Oligoamnio             | 2  | 6,1%   |
| Onfalocoele            | 2  | 6,1%   |
| Placenta prévia        | 1  | 3,0%   |
| Síndrome               | 1  | 3,0%   |
| Sofrimento fetal       | 5  | 15,2%  |
| Teratoma               | 1  | 3,0%   |
| Total                  | 33 | 100,0% |

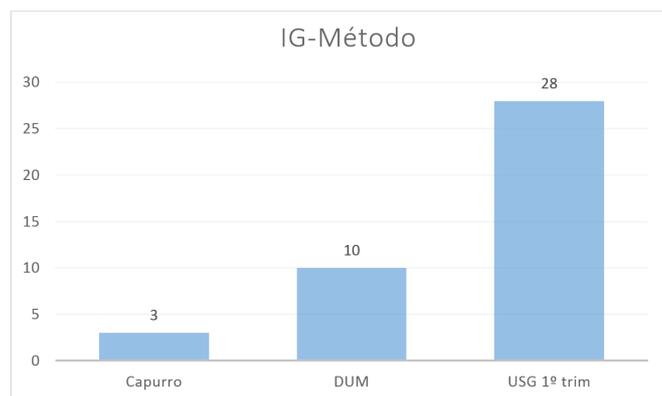
\*DPP: Deslocamento Prematuro da Placenta

Observou-se que 45,6% das cesarianas foram realizadas devido a cesárea anterior, doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) e sofrimento fetal. Tendo em vista a grande preocupação com a Síndrome de Zika Congênita, foi constatada apenas uma indicação de cesárea por microcefalia ocasionada pela suspeita desta síndrome. Bolognani<sup>17</sup> obteve resultados semelhantes avaliando dois hospitais de referência para o alto risco obstétrico e que atenderam, em 2013, a aproximadamente 20% do total de partos da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF, Brasília). Ela observou uma taxa de cesáreas média entre os dois hospitais de 46,5% (50,8% e 42,3%) e que distócias, sofrimento fetal e cicatriz prévia foram as principais indicações.

Considerando a idade gestacional dos RNTs admitidos na UTIN, verificou-se uma média de 38 semanas e 5 dias, com a menor idade gestacional de 37 semanas e a maior 41 semanas e 2 dias. O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (The American College of Obstetricians and Gynecologists) e a Sociedade de Medicina Materno-Fetal (Society for Maternal-Fetal Medicine - SMFM)<sup>18</sup> estão desencorajando o uso do rótulo geral de “gravidez a termo”. Para estas entidades esta expressão deve ser substituída por uma série de termos mais específicos, tais como: termo precoce (entre 37 semanas completas e 38 semanas e 6 dias), termo (entre 39 semanas completas e 40 semanas e 6 dias), termo tardio (entre 41 semanas completas e 41 semanas e 6 dias).<sup>18</sup> Foram encontrados no estudo 22 casos de termo precoce, 19 de termo e 1 de termo tardio.

A distribuição dos métodos utilizados para identificação da idade gestacional é ilustrada no Gráfico 1, onde observa-se que os métodos mais utilizados foram ultrassonografia (USG) do primeiro trimestre e data da última menstruação (DUM). De acordo com Pereira et al.,<sup>19</sup> a USG do primeiro semestre é considerada o método mais preciso pelo National Institute for Health and Care Excellence e a DUM é recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) devido a elevada acessibilidade e baixo custo.

**Gráfico 1.** Distribuição dos métodos utilizados para identificação da idade gestacional.



Dos RNTs admitidos, 22 eram do sexo masculino (52,4%). O peso médio ao nascimento foi de 3,123 kg, sendo o menor peso de 1,970 kg e o maior de 5,151 kg. Observou-se que 11 RNTs apresentaram peso ao nascimento menor que 2,5 kg (26,1%). Esses RNTs apresentaram uma alta taxa de permanência, com média de 10 dias, e 3 foram a óbito, o que demonstra a influência do baixo peso ao nascimento no desfecho final. O comprimento médio foi de 48,7 cm, variando no intervalo de 42 cm a 59 cm.

A necessidade de reanimação e seus tipos é elucidada na Tabela 2. Conforme se pode perceber, a maioria dos RNTs necessitaram de reanimação, com um total de 22 casos (54,8%). Dentre os tipos de reanimação, o mais utilizado foi a intubação traqueal, com 13 casos (54,2%), seguido da utilização do balão auto inflável com máscara e O<sub>2</sub> (8 casos - 33,3%). A partir desses dados, observa-se que apesar da taxa de admissão de RNTs na UTIN ser baixa, isto ocorre devido à gravidade dos casos, indicada pela alta necessidade de reanimação, o que não é esperado para RNTs.

**Tabela 2.** Indicação de necessidade e tipos de reanimação utilizados.

|                           |  |    |        |
|---------------------------|--|----|--------|
| Necessidade de reanimação | Sim                                    | 23 | 54,8%  |
|                           | Não                                    | 19 | 45,2%  |
|                           | Total                                  | 42 | 100,0% |
| Tipo Reanimação           | Balão auto inflável sem O <sub>2</sub> | 1  | 4,2%   |
|                           | Balão auto inflável com O <sub>2</sub> | 8  | 33,3%  |
|                           | Intubação Traqueal                     | 13 | 54,2%  |
|                           | Massagem cardíaca + Drogas             | 2  | 8,30%  |
| Total                     |  | 24 | 100,0% |

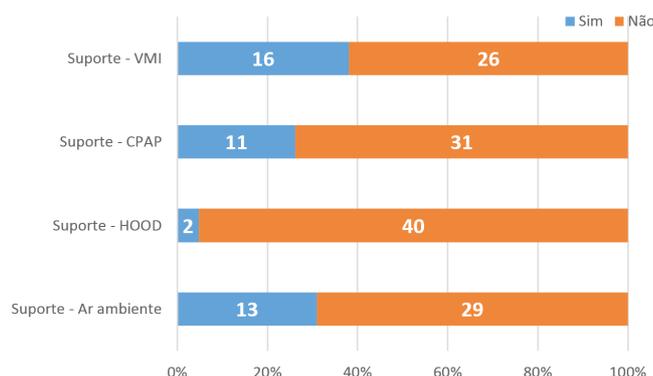
Dentre as patologias responsáveis pela admissão dos RNTs na UTIN (Figura 1), as respiratórias foram responsáveis pelo maior número (35,7%). Dentre estas, ocorreram 8 casos (19%) de síndrome de aspiração meconial (SAM) e 7 casos (16,7%) de taquipneia transitória do recém-nascido (TTRN). Em seguida, foi a malformação abdominal/trato gastrointestinal (TGI), com 5 casos (11,9%). Icterícia, malformação diafragmática e pós-cirúrgico apresentaram, cada uma, 3 casos (7,1%). Spain et al.,<sup>15</sup> considerando estudos realizados por outros autores, identificaram que os diagnósticos mais comuns para internação de RNTs em UTINs incluem: anomalias congênitas, seguidas de condições respiratórias, icterícia, hipoglicemia e infecção.

Comparando este trabalho com os resultados obtidos por Spain et al.,<sup>15</sup> observa-se uma divergência da ordem das patologias responsáveis pela admissão dos RNTs na UTIN. Nesta pesquisa, as complicações respiratórias (SAM e TTRN) predominaram. No trabalho citado, os autores observaram como causa principal as anomalias congênitas, seguida pelas complicações respiratórias. Esta divergência mostra que se deve levar em consideração a assistência obstétrica prestada ao nascimento, devido a principal patologia encontrada nesta pesquisa (SAM - 19%) ser decorrente de sofrimento fetal. Porém, eles ressaltam que a grande maioria das crianças que nascem a termo são anatomicamente normais, e poucos estudos têm procurado identificar fatores de risco ante e intraparto para essas morbidades em RNTs.

Avaliou-se também o setor hospitalar responsável pelo encaminhamento do RNT para a UTIN, abrangendo: sala de parto (27 casos - 64,3%), unidade de cuidados intermediários (14 casos - 33,3%) e alojamento conjunto (1 caso - 2,4%). O Gráfico 2 ilustra os tipos de suporte respiratório utilizados na admissão do RNT na UTIN. Verifica-se que o maior número necessitou de ventilação mecânica invasiva (VMI).

A Tabela 3 compara a necessidade de reanimação com o suporte respiratório utilizado, mostrando que RNTs que não foram reanimados ficaram em ar ambiente, sendo este tipo de suporte e o de ventilação mecânica invasiva (VMI) os únicos que apresentaram significância estatística ( $p < 0,05$ ), ou seja, este é um indicativo de que quanto mais comprometido o RN após o nascimento maiores são as chances de necessidade de algum tipo de suporte respiratório.

**Gráfico 2.** Tipos de suporte respiratório utilizados na admissão do RNT na UTIN.



**Tabela 3.** Comparação entre a necessidade de reanimação e a utilização de suporte respiratório.

|             | Necessidade de reanimação |          | p     |
|-------------|---------------------------|----------|-------|
|             | Não                       | Sim      |       |
| Suporte     | N (%)                     | N (%)    |       |
| Ar ambiente | 11 (58%)                  | 2 (9%)   | 0,001 |
| HOOD        | 2 (11%)                   | 0 (0%)   | 0,111 |
| CPAP        | 3 (16%)                   | 8 (35%)  | 0,163 |
| VMI         | 3 (16%)                   | 13 (57%) | 0,007 |

\*HOOD: Oxigênio em capacete; CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*.

Considerando o tempo de permanência médio na UTIN, este parâmetro variou de 1h a 44 dias, com permanência média de 6,3 dias e mediana de 3 dias. Levando em consideração uma permanência superior a 10 dias, observou-se que a

## REFERÊNCIAS

- Harrison W, Goodman D. Epidemiologic trends in neonatal intensive care, 2007-2012. *JAMA Pediatr.* 2015;169(9):855-62.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. *Williams Obstetrics*. 24. ed. New York: McGraw Hill; 2014.
- Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics.* 2000;105(6):1216-26.
- Caughey AB, Musci TJ. Complications of term pregnancies beyond 37 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2004;103(1): 57-62.
- Tracy SK, Tracy MB, Sullivan E. Admission of term infants to neonatal intensive care: a population-based study. *Birth.* 2007;34(4):301-7.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de ações programáticas e estratégicas. *Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde*. v. 3. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- Granzotto JA, Mota DM, Real RF, Dias CM, Teixeira RF, Menta Filho JC, et al. Análise do perfil epidemiológico das internações em uma unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Assoc Med Rio Grande Do Sul.* 2012;56(4):304-7.
- Rocha R, Oliveira C, Silva DK, Bonfim C. Mortalidade neonatal e evitabilidade: uma análise do perfil epidemiológico. *Rev Enferm UERJ.* 2011;19(1): 114-20.
- Jain L, Dudell GG. Respiratory transition in infants delivered by cesarean section. *Semin Perinatol.* 2006;30(5): 296-304.
- Gomes MA. Organização da assistência perinatal no Brasil. In: Moreira ME, Lopes JM, Carvalho M. *O recém-nascido de alto*

principal patologia foi a malformação abdominal/trato gastrointestinal, que abrange uma ampla gama de patologias e necessita de cuidados especiais que são inerentes a UTIN. Por fim, avaliando o desfecho de cada caso, 30 RNTs tiveram alta (71,4%), 7 foram a óbito (16,7%) e 5 foram transferidos para outros hospitais (11,9%), o que demonstra a eficiência do serviço prestado na UTIN da MEAC.

## CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos nesta pesquisa, fica evidente a importância da avaliação da admissão dos RNTs na UTIN da MEAC. A assistência neonatal, desde a sala de parto até o desfecho final, com a aplicação de técnicas apropriadas de reanimação e suporte respiratório, fez com que a maioria dos pacientes tivessem alta (71,4%). A identificação das principais variáveis que levaram a este aporte, como também a avaliação do desfecho final, irá auxiliar no planejamento para melhorar o atendimento a este grupo de pacientes.

risco: teoria e prática do cuidar. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2004. p. 21-48.

11. Bastek JA, Sammel MD, Pará E, Srinivas SK, Posencheg MA, Elovitz MA. Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):367.e1-8.

12. Cheng YW, Nicholson JM, Nakagawa S, Bruckner TA, Washington AE, Caughey AB. Perinatal outcomes in low-risk term pregnancies: do they differ by week of gestation? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):370.e1-7.

13. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Brasília: Conselho Nacional de Saúde; 2012 [acesso em: 2017 Jan 20]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>

14. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for medical research involving human subjects. *Bull World Health Organ.* 2001;79(4):373-4.

15. Spain JE, Tuuli MG, Macones GA, Roehl KA, Odibo AO, Cahill AG. Risk factors for serious morbidity in term nonanomalous neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):799.e1-7.

16. Brasil. Ministério da Saúde. *Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada - manual Técnico*. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. Série A - normas e manuais técnicos; Série direitos Sexuais e direitos reprodutivos - caderno nº 5.

17. Bolognani CV. *Estudo de prevalência e proposição de estratégias para a redução dos índices de cesárea na rede pública do Distrito Federal/Brasil [tese de doutorado]*. Botucatu: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu; 2017. 87p.

18. ACOG - The American College of Obstetricians and

Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Committee Opinion N° 579: definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1139-40.

19. Pereira AP, Leal MC, Gama SG, Domingues RM, Schilithz AO, Bastos MH. Determinação da idade gestacional com base em informações do estudo Nascer no Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2014;30(Sup. 1):S59-70.

**Como citar:**

Moura AC, Lavor MF, Moura VA. Perfil dos recém-nascidos a termo admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Maternidade Escola Assis Chateaubriand. *Rev Med UFC.* 2018 abr-jun;58(2):19-24.

# Characterizing an ideal experimental canine model for penile sentinel lymph node identification

## Caracterização de modelo experimental ideal para a identificação de linfonodo sentinela peniana

Bruno Tigre de Arruda Leitão<sup>1</sup>. Willy Okoba<sup>2</sup>. Diego Aragão Bezerra<sup>3</sup>. Jose Wilson Benevides de Mesquita Neto<sup>4</sup>. Diego Alves Cruz<sup>5</sup>. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro<sup>6</sup>.

1 Mestrado em Cirurgia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Mestrando em Cirurgia Geral, Hospital Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Sobral, Ceará, Brasil. 3 Residência em Cancerologia Cirúrgica, Hospital Haroldo Juaçaba Instituto de Câncer do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil. 4 Cirurgião Oncológico, Hospital Haroldo Juaçaba Instituto de Câncer do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil. 5 Graduação em Medicina, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 6 Doutorado em Cirurgia, Professor Titular pela Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### ABSTRACT

**Objective:** Develop and evaluate a canine experimental model of penile sentinel lymph node (SLN) detection using a combination of patent blue dye (PB) and technetium<sup>99m</sup> phytrate (<sup>99m</sup>Tc). **Methods:** The experiment sampled healthy adult male mongrel dogs (N=19; 10-20 kg). After approval by the local ethics committee, we injected<sup>99m</sup>Tc in the glans penis along the midline raphe. After 10 min, PB was injected in the same region. Ten minutes later, we identified hot spots within the inguinals and iliac artery area using a gamma probe. We dissected identified sites to quantify the radiation at the SLN *in vivo* and *ex vivo* and accounted for the stained and unstained nodes. We analyzed the results for statistical significance and determined the level of agreement between the two methods. **Results:** SLNs were detected in 94.76% of the cases using PB and <sup>99m</sup>Tc. There was no difference ( $p>0.05$ ) between the SLNs-count on the left and the right side. However, PB and <sup>99m</sup>Tc correlated well on the right side (kappa index: 0.642) and perfectly on the left side (kappa index: 1), indicating a high level of consistency. **Conclusion:** The experimental canine model of penile SLN, in our study, was shown to be feasible.

**Keywords:** Penis. Sentinel lymph node. Dogs.

### RESUMO

**Objetivo:** Desenvolver e avaliar um modelo experimental de identificar linfonodo sentinela (SLN) em cães utilizando Azul Patente (PB) e Fitato de Tecnécio (<sup>99m</sup>Tc). **Métodos:** Foram selecionados 19 (10-20 kg) cães de rua, adultos e masculinos para serem submetidos ao protocolo experimental após aprovação pelo comitê de ética local. Foi administrado por injeção na rafe mediana da glândula <sup>99m</sup>Tc e após 10 min, PB foi administrado no mesmo local. Dez minutos depois, os animais foram submetidos à técnica de identificação de pontos radiologicamente quentes usando um transdutor-gamma. Tais pontos foram dissecados para quantificar a radiação nos SLN *in vivo* e *ex vivo* e posteriormente comparados aos linfonódos corados e não corados. Em seguida, analisamos a significância estatística e determinamos o nível de concordância entre ambas as técnicas. **Resultados:** Identificamos SLN em 94,76% dos casos usando PB e <sup>99m</sup>Tc sem ter obtido nenhuma diferença estatística em quantidade identificado no lado direito, quando comparado ao lado esquerdo. Porém, o PB e <sup>99m</sup>Tc correlacionaram bem no lado direito (Estatística Kappa: 0,642) e perfeitamente no lado esquerdo (Estatística Kappa: 1), indicando um nível de consistência alto. **Conclusão:** O modelo experimental proposto que identificou SLN em cães utilizando PB e <sup>99m</sup>Tc, provou-se aplicável.

**Palavras-chave:** Pênis. Linfonodo sentinela. Cães.

**Corresponding Author:** Bruno Tigre de Arruda Leitão, Rua Dr Gilberto Studart 1493, Cocó, Fortaleza, Ceará. CEP: 60192-095. Telefone: +55 85 3265-4442. E-mail: brunotigre@hotmail.com

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

Received: 24 Oct 2016; Revised: 29 Apr 2017; Accepted: 27 Aug 2017.

## INTRODUCTION

In Brazil, penile carcinoma (PC) is a rare neoplasm; representing only 2% of all malignant tumors diagnosed in men. According to figures published by Instituto Nacional do Câncer (INCA) in 2013, 396 deaths were linked to PC whose main prevalence was in the north and northeast region.<sup>1</sup> Usually, PC disseminates via the lymphatic system by embolism rather than by lymphatic permeation. Furthermore, distant metastases are extremely rare and result from vascular dissemination.<sup>2</sup>

Tumor staging is vital in programming treatment options, especially in patients with clinical disease but negative lymph node involvement. Prophylactic inguinal lymphadenectomy been shown to increase cure indices up to 80%, but it is marred with high levels of morbidity, psychological distress and functional disability. Unnecessary performed lymphadenectomy is associated with high levels of complications, among them hemorrhage, site infection, deep vein thrombosis and lymphedema.<sup>3</sup> However, advances in sentinel lymph node (SLN) detection procedures have made it possible to identify patients with lymph node involvement. Thus, they are likely to benefit from lymphadenectomy.

Intra-operative gamma imaging (IGI) is widely used for SLN detection in patients with melanoma<sup>4,5,6</sup> and breast cancer.<sup>7,8</sup> Due to its minimum invasive nature while at the same time highly sensitive, it is considered indispensable in SLN biopsy.

Anatomically, dogs are comparable to humans with regard to lymphatic drainage. However, the superficial inguinal lymph nodes in dogs are referred to as mammary lymph nodes as they drain the inguinal teats. They are located 3-4 cm cranially to the pubic bone on the dorso-lateral side of the mammary glands. Usually, two 0.5-2 cm long lymph nodes are observed, but in some cases, three to four nodes can be identified. The afferent lymphatic vessels of the skin and subcutaneous connective tissue of the abdomen, pelvis and hind legs are similar in males and females.

In an experimental study on female dogs, Pinheiro and contributors<sup>9</sup> found that patent blue dye (PB) and technetium<sup>99m</sup> (Tc) are both efficient in localizing SLNs in the subareolar area, whether used alone or in combination. Using similar tracers, we intended to elucidate on inguinal lymphatic drainage in dogs. Therefore, our objective was to develop and evaluate an experimental canine model of penile sentinel lymph node detection using a combination of patent blue dye and technetium<sup>99m</sup> phytate.

## METHODOLOGY

After approval (06/08) by the animal research ethics committee of the Universidade Federal do Ceará (UFC), animals donated by the Municipal Zoonosis Control Center of Fortaleza (Ceará, Brazil) were sampled. The process randomly selected 19 adult male mongrel dogs (*Canis familiaris*) each weighing approximately 10-20kg. The animals were transferred and housed under controlled and comfortable environs (25°C, relative humidity approx. 50%) of the Saul Goldenberg Laboratory (GEEON/UFC), with access *ad libitum* to food and

water. The circadian cycle was adhered to. Fasting was carried out 24 hours prior to the experiment.

During the experiment, a subcutaneous dose of 0.25mg/mL atropine (0.05mg/Kg) was administered to each dog, 15 min before an intramuscular injection of anesthesia (50mg/mL-ketamine hydrochloride (15 mg/Kg) + 20 mg/mL 2% xylazine hydrochloride (1.5mg/Kg). A peripheral vessel was catheterized for constant saline administration, using a 19G or 21G catheter inserted in the forepaw. Clinical parameters were constantly monitored through the experiment. Thereafter, using an insulin needle, 0.2 mL saline containing 5µCi technetium<sup>99m</sup> was injected into the dermis of the penis glans along the mid rafe. After 10 minutes, we quantified <sup>99m</sup>Tc uptake by mapping the lymph-node mesh at the inguinal groove using a gamma probe, bilaterally. Next, patent blue dye was injected at the site of previous <sup>99m</sup>Tc injection and after five minutes, <sup>99m</sup>Tc uptake at the inguinal groove was quantified once again, bilaterally. This time, our objective was to identify the site with the highest uptake of <sup>99m</sup>Tc. Upon its identification, incisions measuring approximately 3 cm were made, guided by the intense presence of PB in the afferent lymphatic system until the SLN (or SLNs) was localized and subsequently confirmed by IGI. The identification of SLN paved way for the *in vivo* quantification of <sup>99m</sup>Tc uptake and the level of staining. This was followed up by total lymph node dissection and resection for *ex vivo* quantification of <sup>99m</sup>Tc uptake. A radiation level that was five or more times higher than the basal radiation was considered significant.

After quantifying the level of radiation and verifying that no more SNLs were existent at the inguinal lymph node groove, we performed hemostasis and sutured up the dissected region. After the experiment, the animal was euthanized at the surgical theatre with an intravenous bolus injection of 10% potassium chloride.

## STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was performed with the software SPSS 20.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*) license n°.10101131007. The data were analyzed with the McNemar test, and Kappa agreement coefficients were calculated to determine the level of consistence between the two methods.

## RESULTS

Table 1 shows lymph node <sup>99m</sup>Tc uptake 5, 10 and 15 minutes after injection with technetium<sup>99m</sup> and the respective standard deviations (SD). As shown in Table 2, the two sides (left/right) did not differ significantly with regard to <sup>99m</sup>Tc uptake, PB staining, *in vivo* radiation count, *ex vivo* radiation count, or number of nodes stained with PB ( $p>0.05$ ). The level of agreement between the two methods was 94.7% *in vivo* and 100% *ex vivo*.

The correlation between <sup>99m</sup>Tc uptake and PB staining was evaluated with the Kappa test. Using <sup>99m</sup>Tc as standard, a non-perfect correlation *in vivo* and a perfect correlation *ex vivo* was observed for the right side. The test was not applicable to the left side since all nodes were detected with the <sup>99m</sup>Tc method (Tables 3 to 6).

**Table 1.** Description of measures of central tendency and dispersion for Tc<sup>99m</sup> uptake 5, 10 and 15 minutes after injection with Technetium<sup>99m</sup>.

|                | Mean | Max. | Min. | SD   |
|----------------|------|------|------|------|
| Countat 5 min  | 999  | 3180 | 250  | 846  |
| Countat 10 min | 1294 | 4000 | 280  | 1095 |
| Countat 15 min | 1611 | 4200 | 310  | 1203 |

**Table 2.** Comparison of the right and left side with regard to method (technetium<sup>99m</sup> and patent blue), and agreement between the methods.

| Variables                 | Right |       | Left |       | c <sup>2</sup> | p     |
|---------------------------|-------|-------|------|-------|----------------|-------|
|                           | N     | %     | N    | %     |                |       |
| Sentinel lymph node       |       |       |      |       |                |       |
| Stained <i>in vivo</i>    |       |       |      |       |                |       |
| No                        | 1     | 5.3   | 2    | 10.5  | 0.362          | 0.547 |
| Yes                       | 18    | 94.7  | 17   | 89.5  |                |       |
| Sentinel lymph node       |       |       |      |       |                |       |
| Stained <i>ex vivo</i>    |       |       |      |       |                |       |
| No                        | 1     | 5.3   | 2    | 10.5  | 0.362          | 0.547 |
| Yes                       | 18    | 94.7  | 17   | 89.5  |                |       |
| Count <i>in vivo</i>      |       |       |      |       |                |       |
| 0 - 500                   | 1     | 5.3   | 2    | 10.5  | 0.49*          | 0.738 |
| 501 - 1000                | 6     | 31.6  | 6    | 31.6  |                |       |
| 1001 - 2000               | 5     | 26.3  | 5    | 26.3  |                |       |
| 2001 - 3000               | 3     | 15.8  | 2    | 10.5  |                |       |
| 3001 - 4000               | 3     | 15.8  | 2    | 10.5  |                |       |
| > 4000                    | 1     | 5.3   | 2    | 10.5  |                |       |
| Count <i>ex vivo</i>      |       |       |      |       |                |       |
| 0 - 500                   | 1     | 5.3   | 2    | 10.5  | 0.139*         | 0.331 |
| 501 - 1000                | 6     | 31.6  | 6    | 31.6  |                |       |
| 1001 - 2000               | 3     | 15.8  | 6    | 31.6  |                |       |
| 2001 - 3000               | 4     | 21.1  | 1    | 5.3   |                |       |
| 3001 - 4000               | 0     | 0     | 2    | 10.5  |                |       |
| > 4000                    | 5     | 26.3  | 2    | 10.5  |                |       |
| Agreement between methods |       |       |      |       |                |       |
| <i>In vivo</i>            |       |       |      |       |                |       |
| No                        | 1     | 5.3   | 1    | 5.3   | 0.0            | 1.0   |
| Yes                       | 18    | 94.7  | 18   | 94.7  |                |       |
| Agreement between methods |       |       |      |       |                |       |
| <i>Ex vivo</i>            |       |       |      |       |                |       |
| No                        | 0     | 0     | 0    | 0     | **             | **    |
| Yes                       | 19    | 100   | 19   | 100   |                |       |
| Total                     | 19    | 100.0 | 19   | 100.0 |                |       |

\*Analyzed with Kendall's Tau B

\*\*Not calculated, the variable was constant

**Table 3.** Level of agreement between the two methods of sentinel lymph node detection (technetium<sup>99m</sup> vs patent blue) *in vivo* at the right inguinal groove.

|         |     |        | Detected |        | Total |
|---------|-----|--------|----------|--------|-------|
|         |     |        | No       | Yes    |       |
| Stained | No  | N      | 1        | 1      | 2     |
|         |     | %N     | 100.0%   | 5.6%   | 10.5% |
|         | Yes | N      | 0        | 17     | 17    |
|         |     | %N     | .0%      | 94.4%  | 89.5% |
| Total   | N   | 1      | 18       | 19     |       |
|         | %N  | 100.0% | 100.0%   | 100.0% |       |

*Kappa*: 0.642

**Table 4.** Agreement between the two methods of sentinel lymph node detection (technetium<sup>99m</sup> and patent blue) *in vivo* for the left side.

|         |     |        | Detected |        | Total |
|---------|-----|--------|----------|--------|-------|
|         |     |        | Yes      |        |       |
| Stained | No  | N      | 1        | 1      | 1     |
|         |     | %N     | 5.3%     | 5.3%   | 5.3%  |
|         | Yes | N      | 18       | 18     | 18    |
|         |     | %N     | 94.7%    | 94.7%  | 94.7% |
| Total   | N   | 19     | 19       | 19     |       |
|         | %N  | 100.0% | 100.0%   | 100.0% |       |

*Kappa* not applicable

**Table 5.** Level of agreement between the two methods of sentinel lymph node identification (technetium<sup>99m</sup> and patent blue) *ex vivo* at the right inguinal groove.

|         |     |        | Detected |        | Total |
|---------|-----|--------|----------|--------|-------|
|         |     |        | No       | Yes    |       |
| Stained | No  | %N     | 100.0%   | 0.0%   | 10.5% |
|         |     | N      | 0        | 17     | 17    |
|         | Yes | %N     | 0.0%     | 100.0% | 89.5% |
|         |     | N      | 2        | 17     | 19    |
| Total   | %N  | 100.0% | 100.0%   | 100.0% |       |

*Kappa*: 1.00

**Table 6.** Agreement between the two methods of sentinel lymph node detection(technetium<sup>99m</sup> and patent blue) *ex vivo* for the left side.

|         |     |        | Detected |        | Total |
|---------|-----|--------|----------|--------|-------|
|         |     |        | No       | Yes    |       |
| Stained | No  | N      | 1        | 0      | 1     |
|         |     | % N    | 100.0%   | 0.0%   | 5.3%  |
|         | Yes | N      | 0        | 18     | 18    |
|         |     | %N     | 0.0%     | 100.0% | 94.7% |
| Total   | N   | 1      | 18       | 19     |       |
|         | % N | 100.0% | 100.0%   | 100.0% |       |

*Kappa*: 1.00

## DISCUSSION

The concept of sentinel lymph node (SLN) is well established,<sup>10</sup> although SLN biopsy in penile cancer remains controversial. This is largely attributed to the high rate of false-negative results associated with this procedure.<sup>11-13</sup> On the other hand, SLN biopsy is a widely validated procedure in breast cancer and skin melanoma. Basically, the pathophysiological condition of SLN reflects that of the lesion's entire drainage area.<sup>14,15</sup> Having this concept in mind, probably SLN in PC could help identify patients candidate for radical surgery. Consequently this would avoid unnecessary invasive procedures, reducing trans- and postoperative morbidity, besides improving patients' quality of life.

The administration of a radionuclide, usually by injection, and consequent lymphatic mapping using a gamma probe (radioguided surgery), offers the most efficient way of detecting SLN. Several authors<sup>16,17</sup> have evaluated the ability of <sup>99m</sup>Tc-microaggregated albumin to identify SLNs by lympho-scintigraphy. A gamma probe was used to identify for exeresis of a respective SLN via a small incision. Currently, preoperative radionuclide lympho-scintigraphy is used to determine the location and quantify SLNs. Sometimes, PB dye is used in association to facilitate SLN identification and confirm its exact site.<sup>18,15</sup>

In our protocols, SLNs were detected in 94.76% of our cases, with no significant difference between the left and the right inguinal lymph node basins ( $p > 0.05$ ). As shown in Table 3 up to Table 6, PB and <sup>99m</sup>Tc correlated well on the right side (kappa: 0.642) and perfectly on the left side (kappa: 1), indicating a high level of consistency. Our results are comparable to those reported by others. A review by Sapienza et al. on SLN detection in patients diagnosed with malignant melanoma using <sup>99m</sup>Tc phytate and lympho-scintigraphy showed the technique was efficient in all studies (92 patients), with 98.8% intra-operative detection.<sup>19</sup> Similar results have been previously reported by us, though in dogs.<sup>9</sup> Thus, the concept of SLN shows its consistency in studies, whether in canines or humans.

Anatomically, lymphatic drainage is much more predictable in PC than in melanoma, since the former has only two potential drainage basins to consider: superficial and deep lymph node

basin. The incidence of metastasis in patients with melanoma is approximately 1%, while that of PC is much less.<sup>20,21</sup> In a study on patients with PC, Perdoni et al. found similar rates of metastasis when comparing bilateral dissection to SLN biopsy (39% vs. 36%).<sup>22</sup> However, the latter was associated with significantly less postoperative morbidity. In addition, other authors concluded in a recent review that when the metastases in the SLN are less than 2 mm, all other inguinal lymph nodes are almost certainly tumor-free and further dissection is unnecessary.<sup>23</sup>

The relevance of our study could be compared to that done by our group previously, which evaluated the ability of PB and <sup>99m</sup>Tc phytate to identify SLNs in the subareolar region of the breast of female dogs.<sup>9</sup> In that work, the authors found out that both methods, whether alone or in association, were efficient. Up-to-date, this model is used by mastology residents at our institution to acquire skills in SLN detection in patients diagnosed with breast cancer. Furthermore, after evaluating and consequently validating the feasibility of our design on penile SLN - detection, this protocol could be applicable in the training of specialized surgeons. From an academic point of view, constant training could foster mastered skills, hence shortening surgeons' learning curve. Besides it could probably lead to a reduction in levels of false-negative results on inguinal SLN biopsy.

Studies involving SLN and PC are novel in literature data bases, thus, we are emphatic that our findings will elucidate continuous knowledge on this disease, which has a high prevalence in our region. Besides lower morbidity and improvement in quality of life of patients with PC, our protocols could serve as a benchmark for observation studies involving canine Sticker's sarcoma and its metastasis pattern.<sup>24</sup>

## CONCLUSION

Our results show that the experimental canine model of penile sentinel lymph node detection designed and evaluated in the present study is feasible. Patent blue dye and <sup>99m</sup>technetium were both efficient at detecting penile sentinel lymph nodes, and were well correlated. The model may be used to test other methods of sentinel lymph node detection and adopted for clinical practice.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Instituto Nacional do Câncer – INCA. Rastreamento do câncer de pênis [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2013 [acesso em 04 nov 2016]. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/penis>
2. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am.* 1992;19(2):247-56.
3. Bevan-Thomas R, Slaton JW, Pettaway CA. Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Urol.* 2002;167(4):1638-42.
4. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol.* 1993;2(3):137-43.
5. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, Loggie BW, Harlow SP, Tanabe KK, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg.* 1995;130(6):654-8.
6. Kapteijn BA, Nieweg OE, Liem I, Mooi WJ, Balm AJ, Muller SH,

- et al. Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: gamma probe detection versus blue dye. *Ann Surg Oncol*. 1997;4(2): 156-60.
7. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993;2(6):335-9.
8. Kapteijn BA, Nieweg OE, Petersen JL, Rutgers EJ, Hart AA, van Dongen JA, et al. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1998;24(5): 427-30.
9. Pinheiro LG, Moraes MO, Soares AH, Lopes AJ, Naguère MA, Gondim FA, et al. Estudo experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e Tecnésio Tc99m. *Acta Cir Bras*. 2003;18(6):514-16.
10. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2): 456-66.
11. Perinetti E, Crane DB, Catalona WJ. Unreliability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma. *J Urol*. 1980;124(5):734-5.
12. Wespes E, Simon J, Schulman CC. Cabanas approach: is sentinel node biopsy reliable for staging penile carcinoma? *Urology*. 1986;28(4):278-9.
13. Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CP, Jularbal F, Swanson DA, von Eschenbach AC, et al. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol*. 1995;154(6):1999-2003.
14. Sohaib SA, Moskavic EC. Imaging in vulval câncer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(4):534-56.
15. Plante M, Renaud MC, Têtu B, Harel F, Roy M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;91(3):494-503.
16. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996;276(22):1818-22.
17. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti G, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(4):368-73.
18. de Hullu JA, van der Zee AG. Groin surgery and the sentinel lymph node. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003;17(4):571-89.
19. Sapienza MT, Tavares MG, Endo IS, Campos GC Neto, Lopes MM, Nakagawa S, et al. Pesquisa do linfonodo sentinela em pacientes com melanoma: experiência com fitato marcado com Tecnésio-99m e revisão da literatura. *An Bras Dermatol*. 2004;79(2):181-91.
20. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392-9.
21. Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg*. 1994;220(6):759-67.
22. Perdonà S, Autorino R, De Sio M, Di Lorenzo G, Gallo L, Damiano R, et al. Dynamic sentinel node biopsy in clinically node-negative penile cancer versus radical inguinal lymphadenectomy: a comparative study. *Urology*. 2005;66(6):1282-6.
23. Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W, van der Poel HG, Bex A, van Tinteren H, et al. Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. *Eur Urol*. 2005;47(5):601-6; discussion 606.
24. Santos DE, Silva DT, Toledo-Pinto EA, Lot RF. Tumor venéreo transmissível (TVT): revisão de literatura. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*. 2008;6(10):1-7.

**Como citar:**

Leitão BT, Okoba W, Bezerra DA, Mesquita JW Neto, Cruz DA, Pinheiro LG. Characterizing an ideal experimental canine model for penile sentinel lymph node identification. *Rev Med UFC*. 2018 abr-jun;58(2):25-30.

# Necrópsia: valor diagnóstico

## Necropsy: diagnostic value

Márcia Valéria Pitombeira Ferreira<sup>1</sup>. Venulda Helena Santos Mendes<sup>2</sup>. Tainah Braga Camurça<sup>3</sup>. Luanna de Queiroz Lemos<sup>3</sup>. Oálene Gonçalves Silva<sup>4</sup>. Carolina Teixeira Costa<sup>3</sup>. Thamisir Silva de Queiroz<sup>3</sup>.

1 Mestrado em Patologia, Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Graduação em Medicina, Universidad de Ciencias Médicas de Camaguey, Cuba. Médica do Programa de pós-graduação Lato Sensu em Patologia pelo Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Acadêmica do Curso de Medicina, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 4 Graduação em Medicina, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** a necrópsia garante a acurácia estatística de mortalidade, esclarece mortes não explicadas, é fonte de aprendizado, de pesquisa e controle de qualidade hospitalar. **Objetivos:** verificar a frequência de necrópsias no Departamento de Patologia e Medicina Legal da Universidade Federal do Ceará (DPML/UFC), avaliar a eficácia diagnóstica da necrópsia, concordância e discordância entre o diagnóstico clínico e de necrópsia. **Metodologia:** estudo longitudinal, retrospectivo, descritivo, de levantamentos de dados dos arquivos do DPML/UFC de 1959 a 2014 para frequência anual e total, e de 2010 a 2014 para analisar os diagnósticos clínico e de necrópsia. **Resultados:** de 1959 a 2014 foram 7186 necrópsias. Na década de 80 foram mais de 200 anuais, e a partir dos anos 90 houve declínio. De 2010 a 2014 foram cerca de 50/ano. O diagnóstico clínico foi discordante com o da necrópsia em 23% dos casos adultos e jovens. Nos natimortos e óbitos infantis o diagnóstico clínico foi discordante em 15% com o diagnóstico da necrópsia. A necrópsia foi conclusiva em 86% de adultos e jovens e 78% dos fetos e óbitos infantis. **Conclusão:** houve redução das necrópsias, a precisão da necrópsia foi elevada e discordâncias foram compatíveis com a literatura.

**Palavras-chave:** Autópsia. Causa de morte. Diagnóstico clínico. Erros de diagnóstico. Hospitais universitários. Necrópsia. Mortalidade hospitalar.

### ABSTRACT

**Introduction:** Necropsy guarantees the accuracy of mortality statistics, clarifies unexplained deaths and is a source for learning, research and control of hospital quality. **Objectives:** Check the autopsies frequencies in the Department of Pathology and Legal Medicine of the Universidade Federal do Ceará (DPLM/UFC), evaluate the accuracy of diagnoses, determine the diagnostic agreement/discrepancy between clinical and autopsy diagnoses. **Methodology:** longitudinal study, retrospective, descriptive, of data surveys of the files on the DPLM/UFC from 1959 to 2014 to consider annual and total frequencies, and from 2010 to 2014 in order to analyze clinical and autopsy diagnoses. **Results:** From 1959 to 2014 there were 7186 autopsies. During the 80s there were over than 200/year. From the 1990s on there was a decline. From 2010-2014 the average lowers down to 50/year. Clinical diagnoses were inconsistent with the autopsy in 23% of adults and young cases. In infant deaths and stillbirths the clinical diagnoses was 15% discordant with the diagnoses of necropsy. Autopsies were conclusive in 86% of the adults and young people and in 78% of the fetuses and infant deaths. **Conclusion:** There was a large reduction in the number of the autopsies, the necropsies were diagnosed with high precision and disagreements were compatible with the literature.

**Keywords:** Autopsy. Cause of death. Clinical diagnosis. Diagnostic errors. Hospital mortality. Necropsy. Hospitals, University.

**Autor correspondente:** Márcia Valéria Pitombeira Ferreira, Rua Silva Jathay, 1350, Meireles, Fortaleza, Ceará. CEP: 60165-070. Telefone: +55 85 3242-1373/98103-5768. E-mail: mvpitombeira@yahoo.com.br

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

Recebido em: 20 Jul 2017; Revisado em: 09 Set 2017; Aceito em: 21 Set 2017.

## INTRODUÇÃO

O procedimento de necrópsia garante a acurácia dos atestados de óbito e das estatísticas de mortalidade, esclarece causa de morte não explicada clinicamente, também é uma fonte de aprendizado e de treinamento técnico, além de fonte de pesquisa e de controle de qualidade dos serviços hospitalares.<sup>1</sup> Importante enfatizar que o residente em anatomia patológica deve realizar necrópsias como parte de seu treinamento, outras residências médicas tem estágios obrigatórios e sessões de integração anatomoclínica no serviço de patologia, como parte da carga-horária.<sup>2</sup> A literatura relata que há uma redução do número de necrópsias mundialmente, apesar de reconhecida como instrumento padrão-ouro para o diagnóstico e a aferição da qualidade da assistência médica.<sup>2,3</sup> Nos Estados Unidos, a redução em 2002 atingiu valores de 5%.<sup>4</sup> A taxa de realização de necrópsia na Austrália reduziu de 21% no começo dos anos 90 para 12% em 2003.<sup>5</sup> No Brasil tem sido observado diminuição progressiva no número de necrópsias hospitalares na maioria das instituições de ensino.<sup>2,3</sup> O declínio no número de exames *post-mortem* não significa necessariamente que houve uma melhora na precisão dos diagnósticos clínicos, ou que os avanços nos métodos diagnósticos substituíram esta prática. A incidência de erros detectados pelas necrópsias permanece elevada, particularmente em se tratando de fetos, neonatos, idosos, imunodeficientes e pacientes em estado crítico.<sup>6</sup> As taxas de discrepâncias entre os diagnósticos clínicos e patológicos variam de 6 a 45%, enfatizando a importância desta prática nas instituições hospitalares.<sup>7,8</sup>

A redução do número de necrópsias foi observada no Departamento de Patologia e Medicina Legal (DPML) da Universidade Federal do Ceará (UFC), porém nunca quantificada.

Este trabalho objetivou determinar a frequência anual e total das necrópsias no período de 1959, início de funcionamento do serviço, até 2014 e no período de 2010 a 2014, observar a relação entre o número de óbitos hospitalares e a realização de necrópsia, a concordância e discrepância entre o diagnóstico clínico e patológico, bem como determinar a importância da necrópsia como ferramenta precisa de diagnóstico e também levar à reflexão sobre as consequências da redução de necrópsia hospitalar.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho é um estudo longitudinal, retrospectivo, descritivo, de levantamentos de dados dos arquivos do Serviço de Necrópsia do DPML/UFC. Fizeram parte do estudo todos os casos enviados à necrópsia provenientes do Complexo dos Hospitais Universitários da Universidade Federal do Ceará (HUs/UFC), Hospital São José (HSJ) e algum outro hospital que eventualmente solicitou este exame. Os dados levantados foram para quantificar a frequência anual e total das necrópsias de 1959 a 2014 e no período de 2010 a 2014, para observar a relação entre o número de óbitos hospitalares e a realização de necrópsia, analisar a concordância e discrepância entre os diagnósticos clínicos e de necrópsia e a necrópsia como ferramenta diagnóstica. Foram avaliadas as necrópsias realizadas em adultos e jovens e as necrópsias realizadas em natimortos e óbitos infantis. O projeto foi aprovado pelo

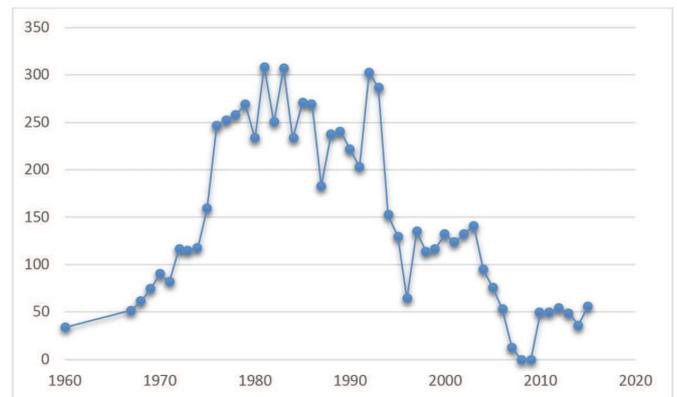
comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), parecer N° 1.198.853. Para cálculos e gráficos foram utilizados Excel 2013 e software R 3.3.1.

## RESULTADOS

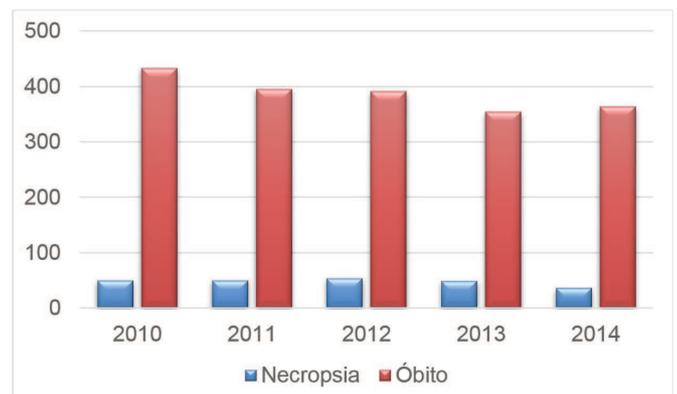
De 1959 a 2014 foram realizadas 7186 necrópsias. O Gráfico 1 mostra redução do número de necrópsias ao longo de 55 anos no DPML/UFC. Nos períodos áureos ocorreram mais de 200 necrópsias/ano, chegando a 309 em 1981. De 2010 a 2014 o número de casos se manteve em torno de 50 por ano.

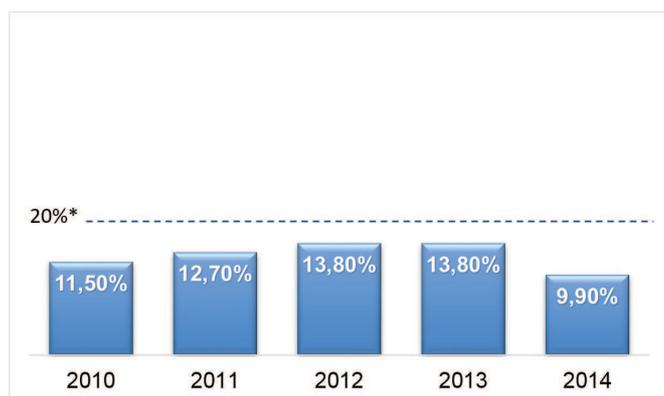
De 2010 a 2014 foram 238 necrópsias. Destas, 134 corresponderam a natimortos e óbitos infantis, 98% provenientes da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), 90% natimortos e 51% do sexo masculino. Os óbitos de adultos e jovens foram 104 casos, 69% do HUWC, 24% HSJ, 3% MEAC e 4% de outros hospitais, 57% foram do sexo masculino, estes com a média de idade de 45 anos, e 47 anos para as mulheres. De 2010 a 2014 a distribuição de casos de necrópsia/ano foi de 27, 25, 20, 20 e 12 relativos a adultos e jovens e natimortos e óbitos infantis de 23, 25, 33, 29 e 24. Os Gráficos 2 e 3 mostram o número de óbitos dos HUs/UFC no período de 2010 a 2014 relacionando com as necrópsias realizadas, revelando a pequena porcentagem de casos examinados.

**Gráfico 1.** Distribuição das necrópsias realizadas no DPML/UFC de 1959 a 2014.



**Gráfico 2.** Óbitos do complexo dos HUs/UFC e necrópsias realizadas no DPML/UFC de 2010 a 2014.



**Gráfico 3.** Porcentagem de necrópsias nos óbitos do Complexo dos HUs/UFC realizadas no DPML/UFC de 2010 a 2014.

A Tabela 1 evidencia que dos 104 pacientes adultos e jovens o diagnóstico clínico foi discrepante com o diagnóstico de necrópsia em 23%. Em 77% dos casos houve algum tipo de concordância entre o diagnóstico clínico com o diagnóstico de necrópsia. A concordância foi total em 46% dos casos na doença de base, complicações e causa de morte. A concordância parcial entre necrópsia e diagnóstico clínico de 31% foi devida ao diagnóstico da doença de base do paciente estar de acordo com a doença de base diagnosticada à necrópsia. As discordâncias entre o diagnóstico clínico e de necrópsia foram relativas à falta de definição de complicações e da causa da morte destes pacientes pelo diagnóstico clínico.

**Tabela 1.** Concordância e discordância entre diagnóstico clínico e diagnóstico de necrópsia em 104 pacientes adultos e jovens e 84 natimortos e óbitos infantis no DPML/UFC de 2010 – 2014.

| Indivíduos                   | Concordância |         | Discordância |
|------------------------------|--------------|---------|--------------|
|                              | Total        | Parcial |              |
| Adultos e jovens             | 48(46%)      | 32(31%) | 24(23%)      |
| Natimortos e Óbitos infantis | 53(63%)      | 18(21%) | 13(15%)      |

A Tabela 2 apresenta a eficácia da necrópsia na definição diagnóstica dos casos. O exame de necrópsia com a análise macro e microscópica foi conclusiva na causa de morte, nas complicações e na etiologia em 86% dos 104 casos de adultos e jovens. Nos 15 casos restantes (14%) a necrópsia diagnosticou complicações e causa de morte, mas apenas com o estudo macro e microscópico usual não definiu a etiologia. Ora as colorações histoquímicas não evidenciaram micro-organismos ou substâncias anormais para definir o diagnóstico etiológico, ora a doença de base não foi evidenciada à necrópsia, ora a definição da etiologia dependia de resultados de sorologia ou de imunohistoquímica.

**Tabela 2.** Diagnóstico da necrópsia em 104 pacientes adultos e jovens e 134 natimortos e óbitos infantis no DPML/UFC de 2010 – 2014.

| Indivíduos                  | Conclusiva Total | Conclusiva Parcial | Nenhuma Conclusão |
|-----------------------------|------------------|--------------------|-------------------|
| Adultos e jovens            | 89(86%)          | 15(14%)            | 0(0%)             |
| Natimorto e Óbitos infantis | 104(78%)         | 30(22%)            | 0(0%)             |

Dos 134 casos de natimortos e óbitos e infantis, 84 (63%) traziam as informações clínicas diagnósticas ou necessárias para o diagnóstico nas requisições de necrópsias, e em 50 (37%) casos estas informações eram incompletas ou totalmente ausentes, insuficientes para a conclusão diagnóstica à necrópsia. Na Tabela 1 observa-se que houve concordância total com a clínica em 63% dos 84 casos que continham as informações clínicas, concordância parcial em 21% e totalmente discordante em 15%. A Tabela 2 mostra que dos 134 casos de natimortos e óbitos infantis, a necrópsia foi conclusiva em 78%. Em 30 casos (22%) a necrópsia não definiu a etiologia. Nestes casos, o diagnóstico foi apenas de anóxia intraútero e fetos macerados, sem possibilidade de correlação clínico-patológica em decorrência de informação clínica insuficiente ou ausente.

## DISCUSSÃO

O presente estudo constatou a redução importante no número de necrópsias realizadas no DPML/UFC ao longo de 55 anos e que se tornou crítica nas últimas décadas. Ficou também evidenciada na amostragem de 2010 a 2014, a baixa porcentagem de realização de necrópsias nos óbitos hospitalares dos HUs/UFC. Esta realidade não é exclusiva do DPML/UFC e dos HUs/UFC. Recente publicação mostra que no Reino Unido o declínio em autópsia hospitalar tem continuado durante os últimos anos. A taxa em 2013 no Reino Unido foi de 0,69% de mortes do hospital. Autópsia hospitalar está extinta em 23% de todo o Reino Unido e está ameaçada de extinção no restante.<sup>9</sup> No entanto, esta mesma publicação ressalta a importância de mais pesquisas sobre a segurança do paciente, questões de auditoria, investigação, saúde pública e ensino com a redução das necrópsias hospitalares.<sup>9</sup> A literatura aponta causas múltiplas e complexas para a redução do número de necrópsias no mundo: aspectos religiosos, familiares, mudança na relação entre os médicos, paciente e seus familiares, avanços na tecnologia diagnóstica, a ideia de que agora os diagnósticos podem ser feitos em vida, receio de processos judiciais contra médicos, falta de conhecimento da população sobre a importância da necrópsia, além da necrópsia ser um procedimento caro. Apesar de todas estas causas, o estudo pós-morte permanece útil e eficaz no diagnóstico das doenças,<sup>8</sup> como evidenciado no presente trabalho, em que a necrópsia foi conclusiva nos diagnósticos em 86% dos casos dos adultos e jovens. Neste grupo, os casos em que a necrópsia não esclareceu em sua totalidade deveriam-se à necessidade de metodologias especiais para a definição etiológica.

A eficácia diagnóstica foi menor no grupo dos natimortos e óbitos infantis, ficando em 78%. O diagnóstico inconclusivo nas necrópsias deste grupo foi devido à ausência ou pouca informação clínica materno-fetal para integração clínico-patológica necessária ao diagnóstico, principalmente pelo fato de que 90% dos casos eram natimortos com graus variados de maceração. Esta falta de informação pode estar relacionada, em parte, ao fato de gestantes chegarem em trabalho de parto na emergência da instituição, sem haver realizado pré-natal na mesma.

É imperativo o preenchimento o mais completo possível das requisições de qualquer caso encaminhado à necrópsia, pois todo laudo anatomopatológico é parte integrante do prontuário médico e requer informações precisas.

A discordância diagnóstica entre clínica e patologia em cada grupo foi de acordo com a literatura.<sup>3,10</sup> Neste estudo constatou-se que a taxa de discordância entre diagnósticos clínicos e *post mortem* nas amostras de adultos e jovens do período estudado foi de 23%, e nos natimortos e óbitos infantis de 22%. Há na literatura uma variação na taxa de discordância entre diagnóstico clínico e diagnóstico de necrópsia de 6% e 40%.<sup>11</sup> As taxas mais comuns de discordâncias relatadas variam de 20 a 30%. Superiores a 40% são alerta de possíveis deficiências ou insuficiências em algum ponto da assistência hospitalar e menores que 10% pode estar relacionado a inconformidades nos critérios utilizados. Quando em um hospital geral ou clínico os resultados forem menor de 10% ou maior que 40% recomenda-se a revisão da metodologia usada para garantir que a avaliação seja fiel à realidade.<sup>12</sup>

É importante investigar os motivos de declínio na realização de necrópsia hospitalar e estabelecer estratégias de incentivo ao seu retorno. Quantos casos um hospital deve solicitar para exame de necrópsia dentro da quantidade de óbito hospitalar? Quais casos devem ser selecionados para a necrópsia? Quais casos possivelmente levarão a discordâncias diagnósticas? Apesar de não haver consenso, há recomendação na literatura de uma taxa mínima de autópsias de 20% para hospitais de ensino.<sup>13</sup> Neste trabalho ficou evidente não só a redução acentuada do número de necrópsias ao longo dos 55 anos, como também nas últimas décadas. A relação entre o número de óbitos dos HUs/UFC e a realização de necrópsias avaliada em 5 anos teve como maior taxa 13,8%, nos anos de 2012 e 2013, e a menor de 9,9% em 2014, ficando longe da recomendada na literatura. Esta taxa foi calculada com a unificação do número de óbitos dos dois HUs/UFC. Considerando que a redução em

número de necrópsias vem sendo maior no grupo de adultos e jovens, o percentual de necrópsias neste grupo seria ainda menor se analisado separadamente os HUs/UFC.

Mesmo com os avanços da medicina nos últimos 30 anos, a taxa de morte não explicada permaneceu entre 22% e 33%.<sup>2</sup> É de se supor que esta informação também deva ser levada em conta na definição da taxa mínima de necrópsias dos óbitos em hospitais de ensino.

Esta publicação pretende sensibilizar a respeito do declínio das necrópsias hospitalares e levar à reflexão sobre as suas consequências. O declínio tem também uma implicação direta no ensino da graduação e nas residências médicas, contribuindo para geração de uma cultura de não solicitação de necrópsias quando os médicos estiverem na sua atuação profissional, criando uma situação favorável para a perpetuação da redução do número das necrópsias.

Propiciar a continuidade da utilização das informações oferecidas pelas necrópsias constitui medida vital no aprimoramento dos serviços médicos, do ensino e da pesquisa nas instituições hospitalares, notadamente as de ensino,<sup>3</sup> principalmente em países com deficiências na assistência à saúde.

A literatura avalia que o uso contínuo da autópsia é justificado, mas a evidência de diminuição nos principais erros de diagnóstico ou um aumento na acuidade da tecnologia de diagnóstico sugere uma necessidade de um número menor de necrópsias que no passado.<sup>14</sup> Entretanto, deve permanecer o foco da busca do conhecimento e expressar o respeito pelo corpo da pessoa falecida e dos familiares.<sup>15</sup> Médicos e os parentes dos falecidos têm interesses diferentes, e uma visão diferente sobre a necrópsia, o que sugere a necessidade de mais atenção ao consentimento informado para este exame. Esta ação deve ter prioridade sobre os esforços para aumentar a taxa de necrópsia, sobretudo, melhorando a conscientização e a habilidade dos profissionais em obter o consentimento esclarecido para a necrópsia.<sup>15</sup>

Em conclusão, este trabalho enfatizou a importância da necrópsia como uma ferramenta médica de diagnóstico preciso, que as discordâncias entre o diagnóstico clínico e de necrópsia estão de acordo com as da literatura e que há um declínio acentuado no número de necrópsias no DPML/UFC, reflexo da baixa taxa de necrópsias nos óbitos dos HUs/UFC, o que tem sido visto mundialmente.

## REFERÊNCIAS

1. Fares AF, Cury PM, Lobo SM. Discrepâncias clínico-patológicas em pacientes graves com difícil diagnóstico pre-mortem. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(4):442-7.
2. Rodrigues FR, Lopes VG, Lopez CL, Soares PJ Filho, Silva RC, Silva LE, et al. O decréscimo vertiginoso das autópsias em um hospital universitário do Brasil nos últimos 20 anos. *J Bras Patol Med Lab*. 2011;47(4):445-50.
3. Moreira DR, Lana AM, Godoy P. Estudo sobre a contribuição da autópsia como método diagnóstico. *J Bras Patol Med Lab*. 2009;45(3):239-45.
4. Burton EC. The autopsy: a professional responsibility in assuring quality of care. *Am J Med Qual*. 2002;17(2):56-60.
5. Royal College of Pathologists of Australasia Autopsy Working

Party. The decline of the hospital autopsy: a safety and quality issue for healthcare in Australia. *Med J Aust.* 2004;180(6):281-5.

6. Rocha LO. Necrópsia e educação médica. *Rev Med Minas Gerais.* 2014;24(1): 106-13.

7. Bürgesser MV, Camps D, Calafat P, Diller A. Discrepâncias entre diagnósticos clínicos y hallazgos de autopsia. *Medicina (B. Aires).* 2011;71(2):135-8.

8. Roulson J, Benbow EW, Hasleton PS. Discrepancies between clinical and autopsy diagnosis and the value of post mortem histology; a meta-analysis and review. *Histopathology.* 2005;47(6):551-9.

9. Turnbull A, Osborn M, Nicholas N. Hospital autopsy: endangered or extinct? *J Clin Pathol.* 2015;68(8):601-4.

10. Costache M, Cirstoiu M, Contolenco A, Lazarioiu AM, George S, Sajin M, et al. A comparison between clinical diagnosis of death and autopsy diagnosis. A retrospective study of 131 newborns, stillborns and aborted fetuses. *Maedica (Buchar).* 2014;9(2):183-8.

11. Castro AG, Llorca J, Fernández-Miret B, Cañas BS, Minãmbres E. Discrepancias entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico anatomopatológico em la mortalidad temprana del transplante pulmonar. *Med Intensiva.* 2009;33(9):424-30.

12. Mendonça AJ, Álvarez SR, Borrajero MI. Discrepancias diagnósticas en las causas de muerte identificadas por autopsias. Cuba 1994-2003. Primera parte. *Patol Rev Latinoam.* 2008;46(2):85-95.

13. Cury MR, Chiaravalotti F Neto, Zanetta DM. Avaliação de concordância entre diagnósticos clínicos e relatórios finais de autópsias em hospital universitário. *Arq Cienc Saude.* 2005;12(1):3-7.

14. Shojania KG, Burton EC, McDonald KM, Goldman L. Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time: a systematic review. *JAMA.* 2003;289(21):2849-56.

15. Stempsey WE. The penetrating gaze and the decline of the autopsy. *AMA J Ethics.* 2016;18(8):833-8.

**Como citar:**

Ferreira MV, Mendes VH, Camurça TB, Lemos LQ, Silva OG, Costa CT, et al. Necrópsia: valor diagnóstico. *Rev Med UFC.* 2018 abr-jun;58(2):31-35.

# Fatores relacionados à detecção de displasia em pacientes com esôfago de Barrett longo do Hospital Universitário Walter Cantídio

## Factors related to dysplasia detection in patients with long-segment Barrett's esophagus in the Walter Cantídio University Hospital

Nikaelle Ximenes Rios<sup>1</sup>. Danilo Frota Guimarães<sup>1</sup>. Isabele de Sá Silveira Melo<sup>2</sup>. Cynthia Aben Athar Ponte<sup>3</sup>. Luciano Monteiro Franco<sup>4</sup>. Miguel Ângelo Nobre e Souza<sup>5</sup>. Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza<sup>6</sup>.

1 Médico(a), residente do Programa de Endoscopia Digestiva, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Médica Gastroenterologista, Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Doutora em Ciências Médicas, Médica Endoscopista pelo Hospital Universitário Walter Cantídeo (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Fortaleza, Ceará, Brasil. 4 Médico Patologista, preceptor do Programa de Patologia pela Universidade Federal do Ceará(UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 5 Professor Adjunto, Universidade Federal do Ceará (UFC), chefe do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 6 Professor Associado, Universidade Federal do Ceará (UFC), Supervisor da Residência Médica em Endoscopia Digestiva, Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) têm de 10 a 15% de chance de desenvolver esôfago de Barrett. Este pode evoluir para displasia e adenocarcinoma esofágico. **Objetivo:** avaliar fatores relacionados à detecção de displasia em pacientes com esôfago de Barrett longo. **Metodologia:** estudo retrospectivo com análise de informações de 18 pacientes com diagnóstico de esôfago de Barrett longo, colhidas de bancos de dados dos serviços de Endoscopia e Patologia e prontuários do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC-UFC), no período de 2010 a 2015. Os pacientes foram divididos em dois grupos para comparação, grupo sem displasia (N=11) e grupo com displasia/adenocarcinoma (N=7). **Resultados:** do total de 18 pacientes com esôfago de Barrett longo no HUWC, 72% eram do sexo masculino, 47% tinham mais de 50 anos, 64% apresentavam sintomas típicos de DRGE, 23% eram tabagistas, 77% tinha hérnia hiatal, 50% realizaram funduplicatura. Não houve diferenças estatísticas destas características entre o grupo com e sem displasia. Entretanto, o grupo com displasia teve uma média de 5 endoscopias/paciente, enquanto o grupo sem displasia teve apenas 2 endoscopias/paciente(p<0,05). **Conclusão:** O maior número de endoscopias realizadas foi um fator relacionado à maior detecção de displasia/adenocarcinoma em pacientes com esôfago de Barrett no HUWC-UFC.

**Palavras-chave:** Esôfago de Barrett. Endoscopia. Neoplasias esofágicas.

### ABSTRACT

**Introduction:** Patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) have a 10-15% chance of developing Barrett's esophagus. This one may progress to dysplasia and esophageal adenocarcinoma. **Objective:** To evaluate factors related to the detection of dysplasia in patients with long-segment Barrett's esophagus. **Methods:** Retrospective study with information analysis of 18 patients diagnosed with long-segment Barrett's esophagus, collected from Endoscopy and Pathology databases and medical records of the Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC-UFC), from 2010 to 2015. Patients were divided into two groups for comparison, group without dysplasia (N=11) and group with dysplasia/adenocarcinoma (N=7). **Results:** Of the 18 patients with long-segment Barrett's esophagus in HUWC, 72% were male, 47% were older than 50 years, 64% had typical symptoms of GERD, 23% were smokers, 77% had hiatal hernia, 50% performed fundoplication. There were no statistical differences of these characteristics between the group with and without dysplasia. However, the group with dysplasia had an average of 5 endoscopies/patient, whereas the group without dysplasia had only 2 endoscopies/patient (p <0.05). **Conclusion:** The largest number of endoscopies performed was a factor related to the greater detection of dysplasia/adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus in HUWC-UFC.

**Keywords:** Barrett esophagus. Endoscopy. Esophagealneoplasms.

**Autor correspondente:** Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza, Rua Coronel Nunes de Melo, 1315, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-270. Telefone: +55 85 3366-8167. E-mail: souzamar@ufc.br

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

Recebido em: 18 Mar 2017; Revisado em: 09 Jun 2017; Aceito em: 24 Set 2017.

## INTRODUÇÃO

Estudos populacionais recentes sugerem que a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) tem aumentado em prevalência ao redor do mundo. Pacientes com diagnóstico de DRGE têm chance de 10-15% de desenvolver esôfago de Barrett, uma transformação do epitélio escamoso colunar no esôfago distal em metaplasia intestinal, aumentando o risco de desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico.<sup>1</sup>

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de esôfago de Barrett são sintomas crônicos de DRGE (>5 anos),<sup>2</sup> sexo masculino,<sup>3</sup> idade avançada (>50 anos),<sup>4</sup> uso de tabaco,<sup>5</sup> obesidade central,<sup>6</sup> raça caucasiana e parentes de primeiro grau com o diagnóstico.<sup>7</sup> A suspeita de esôfago de Barrett é feita através da realização de endoscopia digestiva alta (EDA), com a visualização do epitélio vermelho-salmão que se estende proximalmente, a partir de 1cm acima da linha Z. O diagnóstico é dado através da realização de biópsias dessa área, com o achado de metaplasia intestinal no resultado anatomopatológico.<sup>1</sup>

O esôfago de Barrett pode ser classificado em curto, quando apresenta menos de 3cm de extensão e longo, quando se estende por 3cm ou mais, proximalmente.<sup>8</sup> Um fator de risco importante para o desenvolvimento de neoplasia esofágica é a extensão do esôfago de Barrett.<sup>9</sup> Outros fatores relacionados são idade avançada, obesidade central e uso de tabaco.<sup>1</sup> O uso de medicações como inibidor da bomba de prótons (IBP), anti-inflamatórios não-esteroidais e estatinas protegem o epitélio esofágico metaplásico de evoluir para adenocarcinoma.<sup>10</sup>

A partir da metaplasia intestinal do esôfago de Barrett, pode haver transformação para displasia de baixo grau, displasia de alto grau e adenocarcinoma esofágico. Essa progressão é estimada em menos de 0,5% ao ano, com aumento para 0,7% ao ano para displasia de baixo grau e 7% ao ano para displasia de alto grau.<sup>11,12</sup> Com isso, a vigilância endoscópica se faz necessária, com a realização de biópsias seriadas.<sup>13</sup>

Neste estudo, buscou-se descrever características clínicas, endoscópicas e anatomopatológicas de pacientes com esôfago de Barrett longo, no serviço de Endoscopia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), bem como avaliar os fatores envolvidos na detecção de displasia.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo retrospectivo com análise de informações colhidas de bancos de dados dos serviços de Endoscopia e Patologia, além de prontuários do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (UFC), no período de maio de 2010 a agosto de 2015. Foram selecionados pacientes que receberam o diagnóstico endoscópico de esôfago de Barrett longo, submetidos a biópsias aleatórias do epitélio vermelho-salmão esofágico visto durante o exame, e confirmado pela realização de anatomopatológico. Patologistas experientes avaliaram e confirmaram a metaplasia intestinal e o grau de displasia, quando presente, nas amostras. Foram avaliadas as

características clínicas, endoscópicas e anatomopatológicas através de um formulário estruturado. O programa estatístico GraphPad Prisma e o teste de Fisher foram utilizados para avaliação estatística. Este artigo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos do Hospital Universitário Walter Cantídio (Protocolo: 45868215.7.0000.5045).

Foi realizada a análise comparativa entre pacientes sem displasia com aqueles que apresentavam displasia/adenocarcinoma esofágico quanto aos fatores de risco para esôfago de Barrett, como: sexo masculino, idade > 50 anos, sintomas típicos de DRGE, tabagismo, além de características endoscópicas como: hernia hiatal, seu tamanho, funduplicatura e seu número, uso de inibidor da bomba de prótons, sintomas típicos de DRGE na última consulta, além do número de endoscopias realizadas por cada grupo.

## RESULTADOS

### Pacientes

No período de maio de 2010 a agosto de 2015, foram realizadas 16.230 endoscopias digestivas altas no Setor de Endoscopia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). Desses exames, 398 tinham como laudo esôfago de Barrett, correspondendo a 156 pacientes. Desses pacientes, 134 receberam o diagnóstico endoscópico de esôfago de Barrett curto (extensão <3 cm) e 22 pacientes de esôfago de Barrett longo (extensão  $\geq$ 3 cm). Desses pacientes, em 4 não foi confirmada a presença de metaplasia intestinal no exame anatomopatológico. Assim, 18 pacientes preencheram critério de inclusão para avaliação de fatores associados ao risco de esôfago de Barrett e desenvolvimento de displasia.

A fim de avaliar os fatores relacionados à presença e à detecção da displasia neste grupo, os pacientes foram divididos em dois grupos para comparação. Um grupo de 11 pacientes sem displasia e um grupo de 7 pacientes com displasia/adenocarcinoma esofágico no resultado do histopatológico.

### Características epidemiológicas

Dos 18 pacientes incluídos na pesquisa, 72% eram do sexo masculino, 47% tinham idade >50anos, 64% apresentavam sintomas típicos de refluxo gastroesofágico (DRGE), 23% tinham história de tabagismo (Tabela 1).

### Características endoscópicas

Dos pacientes com esôfago de Barrett longo, 77% tinham hérnia hiatal por deslizamento. Desses, 66% com hérnia hiatal de pequeno porte (2 a 4cm), e 11% de médio a grande porte (> 4cm). Metade desses pacientes com hérnia já haviam sido submetidos à funduplicatura como forma de controle da DRGE, sendo 33% realizada uma vez e 17% duas vezes. Destes pacientes, 33% apresentavam a funduplicatura desfeita na última endoscopia realizada (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características dos pacientes com esôfago de Barrett longo do Hospital Universitário Walter Cantídio.

| Características                             | Porcentagem (%) |
|---|-----------------|
| Sexo Masculino                              | 72%             |
| Idade > 50 anos                             | 47%             |
| Sintomas típicos de DRGE                    | 64%             |
| Tabagismo                                   | 23%             |
| Hérnia hiatal                               | 77%             |
| Hérnia hiatal (2-4cm)                       | 66%             |
| Hérnia hiatal (> 4cm)                       | 11%             |
| Fundoplicatura                              | 50%             |
| Uso de IBP na última consulta               | 41%             |
| Sintomas típicos de DRGE na última consulta | 29%             |

### Outros dados

Dos pacientes com esôfago de Barrett longo, 41% faziam uso de inibidor da bomba de prótons na última consulta e 29% mantinham sintomas típicos de DRGE (Tabela 1). Cada paciente foi submetido a uma média de 3 endoscopias. Somente um paciente realizou pHmetria para avaliação de controle de DRGE.

### Análise comparativa entre pacientes sem displasia e com displasia/adenocarcinoma esofágico

Dos pacientes sem displasia, 72% eram do sexo masculino, 45% maiores de 50 anos, 63% apresentavam sintomas típicos de DRGE, 9% eram tabagistas e 81% já haviam tido hérnia hiatal. Desses, 63% com hérnia de pequeno porte (2 a 4cm), e 18% de médio a grande porte (> 4cm). 45% desses pacientes já haviam sido submetidos à fundoplicatura, sendo 27% uma vez e 18% duas vezes. 40% apresentavam a fundoplicatura desfeita (Tabela 2). A média do número de endoscopias realizadas por esse grupo foi de 2 endoscopias/paciente.

Dos pacientes que apresentavam displasia/adenocarcinoma esofágico, 71% eram do sexo masculino, 66% maiores de 50 anos, 66% apresentavam sintomas típicos de DRGE e metade tinha história de tabagismo, 71% tinham hérnia hiatal, sendo todas de pequeno porte (2 a 4cm) e 57% dos pacientes com hérnia hiatal já haviam sido submetidos à fundoplicatura (Tabela 2). A média do número de endoscopias realizadas por esse grupo foi de 5 endoscopias/paciente.

Na análise comparativa dos dados epidemiológicos (Tabela 2), não houve diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre os grupos sem displasia e com displasia/adenocarcinoma, porém, os pacientes com displasia/adenocarcinoma apresentaram maior frequência de tabagismo e de idade superior a 50 anos.

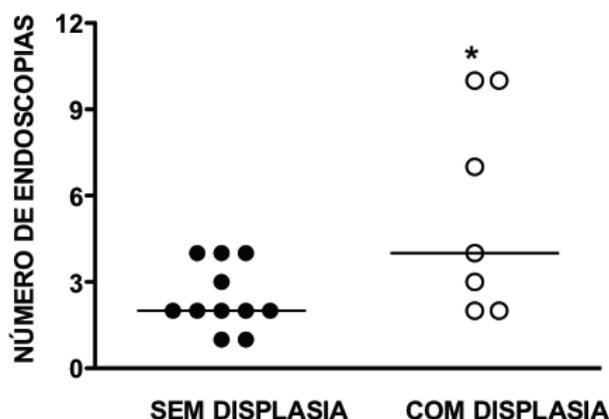
A Figura 1 mostra que o número de endoscopias realizadas pelo grupo com displasia/adenocarcinoma esofágico foi significativamente maior que o grupo sem displasia ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 2.** Comparação das características dos pacientes com esôfago de Barrett longo sem displasia com aqueles com displasia/adenocarcinoma esofágico.

| Características               | Sem displasia | Com displasia/adenocarcinoma | p      |
|-------------------------------|---------------|------------------------------|--------|
| Sexo masculino                | 72%           | 71%                          | > 0,05 |
| Idade > 50 anos               | 45%           | 66%                          | > 0,05 |
| Sintomas típicos de DRGE      | 63%           | 66%                          | > 0,05 |
| Tabagismo                     | 9%            | 50%                          | > 0,05 |
| Hérnia hiatal                 | 81%           | 71%                          | > 0,05 |
| Hérnia hiatal (2-4cm)         | 63%           | 71%                          | > 0,05 |
| Hérnia hiatal (> 4cm)         | 18%           | 0%                           | > 0,05 |
| Fundoplicatura                | 45%           | 57%                          | > 0,05 |
| Uso de IBP na última consulta | 45%           | 33%                          | > 0,05 |

\*Teste de Fisher

**Figura 1.** Comparação do número de endoscopias realizadas pelos pacientes com esôfago de Barrett longo sem displasia com aqueles com displasia/adenocarcinoma. \*  $p < 0,05$  teste de Mann-Whitney.



## DISCUSSÃO

Pacientes com doença do refluxo gastroesofágico têm 10% de chance de desenvolver esôfago de Barrett. Esta alteração pode levar à displasia e evoluir para adenocarcinoma esofágico, numa incidência de 0,5 a 7% ao ano, dependendo da presença e do grau de displasia. Fatores de risco para o desenvolvimento de esôfago de Barrett e de displasia foram avaliados no nosso estudo, com atenção aos fatores relacionados à detecção de displasia nos pacientes do HUWC.<sup>14</sup>

A maioria dos pacientes era do sexo masculino, tinha sintomas crônicos de DRGE e possuía hérnia hiatal, fatores relacionados ao desenvolvimento de esôfago de Barrett. Asanuma et al, não encontraram um fator que causasse maior desenvolvimento de esôfago de Barrett, mas percebeu que na verdade as mulheres em idade reprodutiva teriam o efeito protetor anti-inflamatório do estrogênio, levando a uma maior resistência epitelial, atrasando o desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico.<sup>15</sup> De acordo com Roman S et al, a presença de hérnia hiatal, por deslizamento principalmente, é caracterizada por uma separação entre o esfíncter esofágico inferior e o diafragma crural, que normalmente trabalham em sinergia para aumentar a barreira antirrefluxo. Assim, a hérnia de hiato altera profundamente o processo normal de depuração de ácido, permitindo o “refluxo” do suco gástrico para o esôfago distal durante o relaxamento do esfíncter esofágico inferior induzido pela deglutição, circunstância normalmente impedida pela contração crural do diafragma.<sup>16</sup>

Avaliando fatores para desenvolvimento de displasia e adenocarcinoma esofágico, observou-se que a maioria dos

pacientes do grupo com essas alterações tinha idade maior que 50 anos. Em um estudo recente, percebeu-se que a tendência de desenvolvimento de displasia de alto grau e adenocarcinoma aumenta com a duração da vigilância, mas de forma mais marcante, há uma relação maior entre a idade avançada e a taxa de detecção destas alterações.<sup>17</sup>

Metade dos pacientes com displasia/adenocarcinoma esofágico tinha história de tabagismo, em uma proporção bem maior neste grupo. Fato percebido em nosso trabalho e comprovado em estudos que demonstram que o cigarro induz alterações na metilação do DNA das células da mucosa esofágica, levando ao desenvolvimento de adenocarcinoma em esôfago de Barrett.<sup>18</sup>

A maioria dos pacientes do grupo com displasia estava sem uso de inibidores da bomba de prótons. O uso desses medicamentos e o risco de desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico têm sido conflitantes. Uma revisão sistemática recente com metanálise de vários estudos investigou a associação entre o uso de medicamentos supressores de ácidos e adenocarcinoma esofágico no esôfago de Barrett. Foi observado que o uso de inibidor da bomba de prótons foi associado a uma redução de risco de 71% na progressão para adenocarcinoma esofágico e/ou displasia de alto grau em um uso dependente da duração de mais do que 2-3 anos após o diagnóstico de esôfago de Barrett.<sup>19</sup> Este fato alerta para um cuidado na manutenção do uso de IBP em pacientes com esôfago de Barrett.

A média de endoscopias realizadas por pacientes com displasia foi bem maior que no grupo sem displasia. Esse maior número de endoscopias realizadas foi um fator relacionado à maior detecção de displasia/adenocarcinoma em pacientes com esôfago de Barrett no HUWC-UFC. Dado observado também em estudos populacionais, como uma metanálise recente de 24 estudos de coorte em adultos com esôfago de Barrett, demonstrando que 25% do diagnóstico de adenocarcinoma esofágico é feito somente após a repetição da endoscopia digestiva em um ano do diagnóstico do esôfago de Barrett.<sup>20</sup> Muitas vezes as biópsias esofágicas realizadas no momento da endoscopia não detectam displasia/adenocarcinoma por erro de amostragem, por presença de esofagite erosiva, pelo não seguimento do protocolo de biópsias ou pelo uso de inibidor da bomba de prótons.<sup>21</sup> A maior repetição da endoscopia permite o diagnóstico precoce de displasia e adenocarcinoma esofágico, que pode ter sido perdido em exame anterior, levando a uma redução da mortalidade desses doentes.

Podemos concluir que o maior número de endoscopias realizadas foi um fator relacionado à maior detecção de displasia/adenocarcinoma esofágico em pacientes com esôfago de Barrett.

## REFERÊNCIAS

1. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(1):30-50.
2. Lieberman DA, Oehlke M, Helfand M. Risk factors for Barrett's

esophagus in community-based practice. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(8):1293-7.

3. Rubenstein JH, Scheiman JM, Sadeghi S, Whiteman D, Inadomi JM. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with

- gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(2):254-60.
4. Rubenstein JH, Mattek N, Eisen G. Age-and sex-specific yield of Barrett's esophagus by endoscopy indication. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(1):21-7.
5. Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(8):1258-73.
6. Singh S, Sharma AN, Murad MH, Buttar NS, El-Serag HB, Katzka DA, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(11):1399-412.
7. Chak A, Lee T, Kinnard MF, Brock W, Faulx A, Willis J, et al. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut.* 2002;51(3):323-8.
8. Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short segment Barrett's esophagus-the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(7):1033-6.
9. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS, et al. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. *Dig Dis Sci.* 2003;48(8):1537-41.
10. Zhang S, Zhang XQ, Ding XW, Yang RK, Huang SL, Kastelein F, et al. Cyclooxygenase inhibitors use is associated with reduced risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;110(9):2378-88.
11. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(3):394-8.
12. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med.* 2009;360:2277-88.
13. Harrison R, Perry I, Haddadin W, McDonald S, Bryan R, Abrams K, et al. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(6):1154- 61.
14. Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *JAMA.* 2013;310(6):627-36.
15. Asanuma K, Iijima K, Shimosegawa T. Gender difference in gastro-esophageal reflux diseases. *World J Gastroenterol.* 2016;22(5):1800-10.
16. Roman S, Kahrilas PJ. Mechanisms of Barrett's esophagus (clinical): LES dysfunction, hiatal hernia, peristaltic defects. *Best pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29(1):17-28.
17. Gatenby P, Bhattacharjee S, Wall C, Caygill C, Watson A. Risk stratification for malignant progression in Barrett's esophagus: gender, age, duration and year of surveillance. *World J Gastroenterol.* 2016;22(48):10592-600.
18. Kaz AM, Wong C, Varadan V, Willis JE, Chak A, Grady WM. Global DNA methylation patterns in Barrett's esophagus, dysplastic Barrett's, and esophageal adenocarcinoma are associated with BMI, gender, and tobacco use. *Clin Epigenetics.* 2016;8:111.
19. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014;63(8):1229-37.
20. Visrodia K, Singh S, Krishnamoorthi R, Ahlquist DA, Wang KK, Iyer PG, et al. Magnitude of missed esophageal adenocarcinoma after Barrett's esophagus diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2016;150(3):599-607.
21. Visrodia K, Iyer PG, Schleck CD, Zinsmeister AR, Katzka DA. Yield of repeat endoscopy in Barrett's esophagus with no dysplasia and low-grade dysplasia: a population-based study. *Dig Dis Sci.* 2016;61(1):158-67.

**Como citar:**

Rios NX, Guimarães DF, Melo IS, Ponte CA, Franco LM, Souza MA, et al. Fatores relacionados à detecção de displasia em pacientes com esôfago de Barrett longo do Hospital Universitário Walter Cantídio. *Rev Med UFC.* 2018 abr-jun;58(2):36-40.

# Perfil dos pacientes com transplante hepático devido à insuficiência hepática aguda atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio

## Profile of patients with liver transplant due to acute liver failure attended the University Hospital Walter Cantídio

Fellype Donato Chaves<sup>1</sup>. José Milton de Castro Lima<sup>2</sup>. José Huygens Parente Garcia<sup>3</sup>. Maria Izabel Jovino Silva<sup>4</sup>. José Renan Miranda Cavalcante Filho<sup>5</sup>.

1 Residência Médica em Gastroenterologia, Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Doutor em Gastroenterologia, Professor associado pela Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Doutor em Cirurgia, Professor Titular pela Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 4 Médica, Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, Ceará, Brasil. 5 Acadêmico de Medicina, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o perfil dos pacientes submetidos a transplante hepático em decorrência de insuficiência hepática aguda (IHA) atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC. **Metodologia:** Trata-se de estudo retrospectivo, longitudinal, observacional, no qual foram selecionados os pacientes submetidos a transplante hepático no período de janeiro de 2003 a julho de 2015, em decorrência de insuficiência hepática aguda. O coeficiente  $\rho$  (Rô) de Spearman foi elencado para cálculo estatístico das correlações estudadas neste trabalho. **Resultados:** O sexo feminino correspondeu a 90,5%, dos casos. A média de idade desses pacientes foi de 30,2 anos. Quanto à distribuição regional dos doentes acompanhados 66,6% dos indivíduos eram procedentes do Ceará, enquanto 33,4% residiam em outros estados. Na correlação entre a idade pré-transplante de 14 dos pacientes e a sobrevida por 1000 dias, obteve-se um coeficiente de correção de Spearman igual -0,004, não nos sugerindo que houve pior prognóstico para os pacientes mais velhos, quando estes desenvolveram IHA. **Conclusão:** A insuficiência hepática aguda, no espaço amostral do HUWC/UFC, é uma doença de adultos jovens, que acomete mais mulheres do que homens; em sua maioria pardos e negros, residentes predominantemente no interior do estado do Ceará.

**Palavras-chave:** Falência hepática aguda. Transplante de fígado. Encefalopatia hepática.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the profile of patients undergoing liver transplantation as a result of acute hepatic insufficiency at the Walter Cantídio University Hospital / UFC. **Methodology:** This is a retrospective, longitudinal, observational, scientific study in which patients undergoing liver transplantation were selected from January 2003 to July 2015 as a result of acute liver failure (ALF). The Spearman coefficient  $\rho$  (Rô) was used for the statistical calculation of the correlations studied in this study. **Results:** The female sex corresponded to 90.5% of the cases. The mean age of these patients was 30.2 years. Regarding the regional distribution of the patients, 66.6% of the individuals were from Ceará, while 33.4% were residing in other states. The correlation between the pre-transplantation age of 14 patients and the survival time per 1000 days showed a Spearman's Rô of -0.004, which does not suggest a worse prognosis for the older patients when they developed ALF. **Conclusion:** From the data demonstrated, acute liver failure in the HUWC/UFC sample space is a disease of young adults, which affects more women than men; mostly brown and black people, living in Ceará - predominantly in the interior areas of the state.

**Keywords:** Liver failure, acute. Liver transplantation. Hepatic encephalopathy.

**Autor correspondente:** José Milton de Castro Lima, Rua Augusto Jaime Benevides, 900, Guararapes, Fortaleza, Ceará. CEP: 60810-331. Telefone: +55 85 99982-4376. E-mail: jmcl.lima@gmail.com

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

Recebido em: 06 Abr 2017; Revisado em: 24 Set 2017; Aceito em: 24 Set 2017.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência hepática aguda (IHA) é definida como uma lesão hepatocelular associada à falência funcional do fígado, que implica em aumento da concentração sérica de amônia, encefalopatia, disfunção osmótica plasmática-tecidual, distúrbios de coagulação e comprometimento imunológico.<sup>1</sup> Tal patologia tem prognóstico reservado quando não corrigida, preferencialmente, por um transplante hepático (TxH) e necessita de investigação meticulosa para melhor enfrentamento.

A IHA apresenta uma alta morbidade e mortalidade. A maioria dos estudos sugerem que menos de 15% dos pacientes sobrevivem sem o transplante de fígado, apesar das melhorias na gestão de cuidados intensivos. O TxH melhorou significativamente o prognóstico dos pacientes com IHF.<sup>2</sup>

As taxas de mortalidade permanecem altas em razão da IHF. No entanto, reduziram com o decorrer dos anos, devido ao maior conhecimento sobre a patologia, terapias médicas mais agressivas, aprimoramento dos cuidados e advento do TxH.<sup>3</sup>

As causas da IHA variam grandemente entre os países. Nos EUA, em 1960, as mais frequentes eram a hepatite A e B. Atualmente, a hepatite B constitui apenas 7%, enquanto a toxicidade pelo paracetamol representa em torno de 50% de todos os casos.<sup>4</sup>

A identificação da causa da IHA é importantíssima porque influencia o prognóstico e o manejo terapêutico da doença. Cerca de 17% dos casos permanecem indeterminados e este grupo provavelmente inclui pacientes com hepatites por vírus não-A-E, e possivelmente, metabólitos não reconhecidos ou doenças genéticas, especialmente na população pediátrica.<sup>5</sup>

A apresentação clínica vai depender da severidade e da etiologia do dano hepático. Sintomas inespecíficos como náuseas, vômitos e desconforto abdominal poderão ser a apresentação inicial dos pacientes com IHA. Os resultados dos testes de função hepática e coagulação indicarão a severidade da agressão ao fígado. Praticamente todos os sistemas são acometidos direta ou indiretamente nos casos graves. Podem evoluir com apresentação de encefalopatia, coagulopatia, alteração cardiovascular e nefrometabólica.<sup>4</sup>

A única intervenção terapêutica de benefício comprovado para pacientes com IHA é o transplante hepático de emergência. O prognóstico da IHA varia muito, dependendo da etiologia e de uma série de outros fatores. Com uma taxa de mortalidade superior a 80% sem o transplante de fígado, é de extrema importância o reconhecimento e o diagnóstico da IHA precocemente.<sup>1</sup>

Em 2002, foi realizado o primeiro TxH no estado do Ceará, no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC/UFC), determinando uma sobrevivência de mais de dois anos pós-transplante.<sup>5</sup> No ano de 2012, a associação brasileira de transplante de órgãos (ABTO) classificou o Ceará como um centro de referência nacional de transplante, com mais de

700 TxH já realizados e uma taxa de 18,9 doadores de fígado por milhão da população.<sup>6</sup> Tendo em vista os poucos estudos com esta enfermidade, o presente estudo propõe-se a avaliar o perfil dos pacientes submetidos a TxH em decorrência de IHA atendidos no HUWC/UFC.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, longitudinal, no qual foram selecionados os pacientes submetidos a TxH no período de janeiro de 2003 a julho de 2015, em decorrência de IHA. Os dados foram obtidos de registros disponíveis em prontuários digitais ou impressos.

Os critérios de exclusão foram: pacientes cujos prontuários encontravam-se avariados ou inacessíveis após duas tentativas de recuperação no serviço de registro do HUWC em dias diferentes.

Os resultados da análise sistematizada dos dados dos prontuários resgatados foram processados e avaliados através do software SPSS® (IBM) e posteriormente exportados para o Excel® (Microsoft) no qual a construção de gráficos foi empreendida.

O coeficiente  $\rho$  (Rô) de Spearman foi elencado para cálculo estatístico das correlações. A maioria das associações encontradas foram do tipo linear.

As variáveis dinâmicas estudadas foram índice de massa corpórea, de creatinina, *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) em dois momentos antecedendo o TxH. As variáveis estáticas avaliadas foram: idade antecedendo o transplante hepático, sexo e grau de encefalopatia hepática. Essas variáveis, em sua maioria, foram testadas conjuntamente a desfechos relacionados à sobrevivência de 60 a 1000 dias pós-transplante ortotópico de fígado.

O presente estudo foi devidamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio, com o CAAE: 57209615.6.0000.5045.

## RESULTADOS

Foram encontrados inicialmente 34 registros de pacientes com IHA que foram admitidos no HUWC e submetidos, em sua grande maioria, a TxH.

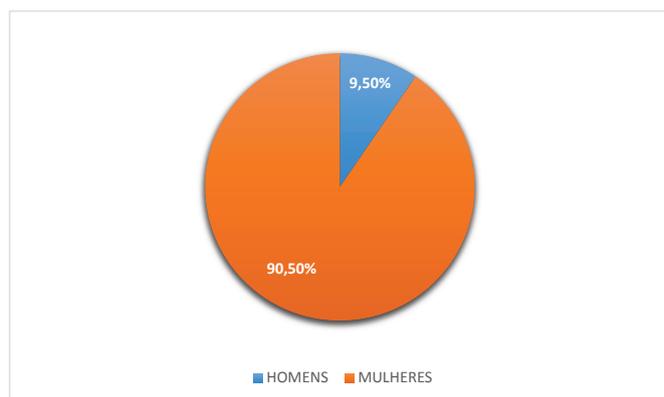
Contudo, em razão de inconformidades nos prontuários, falhas de preenchimento, ausência de exames laboratoriais, apenas em 21 registros pôde-se aplicar o instrumento de avaliação objetiva proposto no estudo.

A etiologia da IHA, em poucos casos, pôde ser inferida pela avaliação anatomopatológica. Os motivos foram a ausência de registro dos laudos em prontuário, ou mesmo por laconismo não objetivo na descrição dos achados nas peças cirúrgicas pós-transplante.

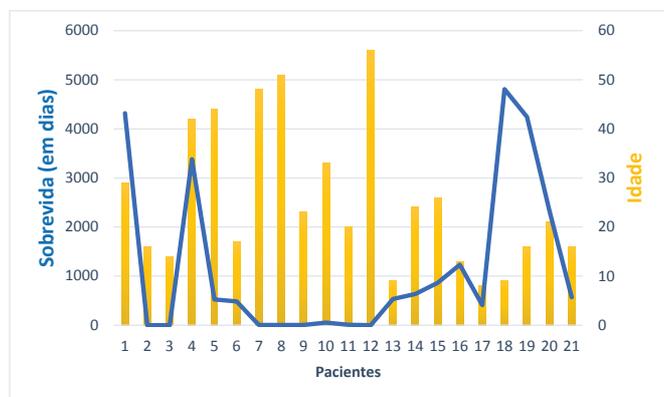
A distribuição por gênero foi de 9,5% de pacientes do sexo masculino e 90,5% do sexo feminino (Gráfico 1), e média de idade de 30,2 anos (Desvio padrão DP = 15,34 anos).

Com a correlação entre a idade pré-transplante de 14 dos pacientes e a sobrevida por 1000 dias, demonstrou-se um Rô de Spearman de -0,004 ( $p=0,988$ ), não sugerindo-nos que houve pior prognóstico para os pacientes mais velhos, quando estes desenvolveram IHA (Gráfico 2). Quanto à distribuição regional dos doentes acompanhados 66,6% dos indivíduos eram procedentes do Ceará, enquanto 33,4% residiam fora deste estado.

**Gráfico 1.** Distribuição percentual do sexo dos pacientes internados no HUWC por insuficiência hepática aguda.



**Gráfico 2.** Correlação entre a idade pré-transplante e a sobrevida, em dias, pós-transplante hepático.



A avaliação étnica demonstrou que cerca de 50% eram negros/pardos. A renda familiar variou de menos de um, até três salários mínimos. Recebiam até um salário mínimo 26,7% dos indivíduos; entre dois e três salários 26,7% e três salários mínimos ou mais 6,7%. Percebeu-se que 40% não possuíam registros de suas rendas familiares em seus prontuários. Em relação à escolaridade, 66,6% eram alfabetizados. A análise do estado civil revelou que 66,7% eram solteiros; 23,8% eram casados e 4,8% eram divorciados. Em 4,8% não foi possível identificar o estado civil pré-transplante. Encontrou-se como comorbidades mais frequentes o uso crônico de substâncias/medicações hepatotóxicas, a hipertensão arterial e o etilismo prévio.

Quanto à distribuição etiológica das insuficiências hepáticas agudas, 26,6 % eram de origem criptogênica; as hepatites A e

as hepatotoxicidades por medicamentos corresponderam, cada uma, a 20% dos casos. A hemocromatose, a reação adversa a ervas medicinais, a associação de medicamentos com bebida alcoólica, a doença de Wilson e o uso de suplementos alimentares foram responsáveis por 6,7% da incidência, cada (Tabela 1).

**Tabela 1.** Distribuição da etiologia das IHAs em pacientes submetidos a transplante hepático por insuficiência hepática aguda. HUWC-UFC, 2003-2015.

| Etiologia                             | Valor absoluto | Valor percentual |
|---------------------------------------|----------------|------------------|
| Anticoncepcional injetável            | 1              | (6,7)            |
| Criptogênica                          | 4              | (26,6)           |
| Doença de Wilson                      | 1              | (6,7)            |
| Droga (Metildopa)                     | 1              | (6,7)            |
| Ervas Medicinais                      | 1              | (6,7)            |
| Hemocromatose                         | 1              | (6,7)            |
| Hepatite A                            | 3              | (20)             |
| Libação Alcoólica Medicamentosa       | 1              | (6,7)            |
| Medicamentosa (fenitoína+paracetamol) | 1              | (6,7)            |
| Suplemento alimentar                  | 1              | (6,7)            |

Em 15 pacientes que foram submetidos a TxH pôde-se avaliar laudos anatomopatológicos dos seus explantes. Em 11 deles, a etiologia encontrada nas peças não coincidiu com as avaliações clínicas pré-transplantes. Nos três casos em que houve congruência entre a hipótese clínica e os achados histopatológicos, a etiologia por reação adversa a medicamentos foi a imputada. Houve um caso em que não foi possível definir a causa base da hepatite fulminante através da análise histopatológica.

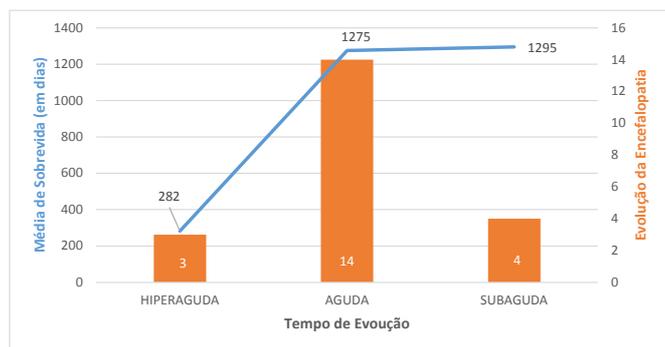
A distribuição percentual dos pacientes nessa avaliação, segundo a classificação da velocidade de instalação da IHA proposta por O'Grady,<sup>7</sup> foi de: 20% de casos de IHA hiperaguda; 33,3% de IHA agudas e 46,7% de IHA subagudas (Tabela 2, Gráfico 3).

Quando se avaliou a influência do grau de encefalopatia hepática pré-transplante, segundo os critérios de West-Haven,<sup>8</sup> sobre a sobrevida em 1000 dias após o procedimento, foi encontrado um Rô de Spearman de 0,031 ( $p=0,92$ ). Devido ao baixo poder da amostra, com esses resultados não é possível afirmar a existência de correlação entre a elevação do grau de comprometimento neurológico e a sobrevida pós-transplante (Gráfico 4).

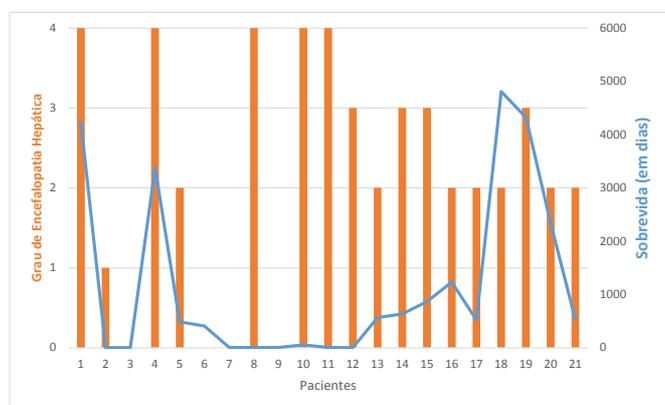
**Tabela 2.** Evolução da IHA x Sobrevida em pacientes submetidos a transplante hepático por insuficiência hepática aguda. HUWC-UFC, 2003-2015.

|          |            | Sobrevida |           |
|----------|------------|-----------|-----------|
|          |            | < 2 meses | > 2 meses |
| Evolução | Subaguda   | 3         | 6         |
|          | Aguda      | 4         | 5         |
|          | Hiperaguda | 1         | 1         |

**Gráfico 3.** Distribuição das médias de sobrevida dos pacientes com insuficiência hepática aguda, conforme a classificação das insuficiências hepáticas agudas de O’Grady J.G. et al (1989).



**Gráfico 4.** Correlação entre os graus de encefalopatia, conforme a escala de West-Haven, e a sobrevida em dias, após o transplante hepático.



Em relação às repercussões os dados do estudo evidenciaram que 33,3% dos pacientes evoluíram com insuficiência renal superposta à insuficiência hepática aguda, necessitando de hemodiálise intermitente. Dentre todos, 66,7% não precisaram de terapia substitutiva renal. O uso de circulação extracorpórea foi necessário em 6,6% dos transplantes.

No pós-transplante, 73,3% dos doentes evoluíram com infecção. Do total de pacientes, 53,3% desenvolveram sepse e 13,3% apresentaram choque séptico. Do total de pacientes, 26,6% necessitaram de drogas vasoativas (noradrenalina; vasopressina) no período pós-operatório, destes, 6,6% precisaram de octreotida.

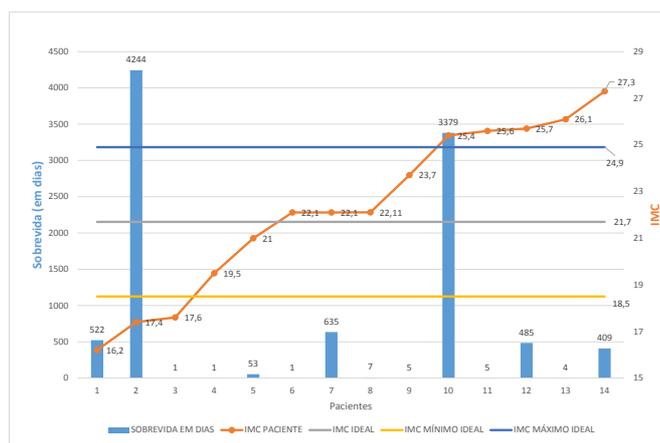
Quanto à necessidade de ventilação mecânica, 46,6% demandaram intubação orotraqueal. Houve necessidade de ventilação não-invasiva em 13,3% dos pacientes no seu pós-operatório.

A média dos índices de massa corpórea (IMC) pré-transplantes foi de 21,5035 (DP = 4,2301). Ressalta-se que a correlação entre IMC e sobrevida pós-transplante, calculada pelo Rô de Spearman como sendo -0,39; sugere pior prognóstico para os pacientes com maiores IMCs pré-transplante, contudo, sem atingir significância estatística (Gráfico 5, Tabela 3).

**Tabela 3.** Coeficientes de Correlação (Rô) de Spearman.

|             | MeldR1 | Idde2015 | Peso  | Altura | IMC pré-transplante |
|-------------|--------|----------|-------|--------|---------------------|
| Sobrevida r | 0,051  | -0,206   | -0,05 | -0,149 | -0,039              |
| p           | 0,858  | 0,384    | 0,838 | 0,541  | 0,875               |

**Gráfico 5.** Correlação entre as faixas de índice de massa corpórea e a sobrevida pós-transplante hepático.



Segundo renomado estudo,<sup>9</sup> o escore MELD pré-transplante hepático correlaciona-se com precisão ao risco de morte caso não seja realizado o procedimento salvador para o doente com IHA. Assim sendo, neste trabalho testou-se a correlação do MELD dos pacientes antes do TxH e a sobrevida por pelo menos 1000 dias depois. Encontrou-se um Rô de Spearman de -0,409; com p=0,275. A correlação que se pôde fazer é de piores resultados de sobrevida pós-transplante ortotópico de fígado para os indivíduos que atingiram maiores escores MELD no HUWC.

Em extensa série de casos, comenta-se que para pacientes com elevados MELD pré-transplante, o uso de drogas vasoativas constitui, junto à necessidade maior de transfusão de hemoderivados, importante fator de morbidade.<sup>10</sup>

Diante de tal relevância foi estabelecida uma correlação entre a influência da necessidade de drogas vasoativas pré-transplante hepático sobre a sobrevida 1000 dias após o procedimento. Foi evidenciado um Rô de Spearman de -0,657 com p=0,011, ou seja, com significância estatística.

Também foi avaliada a distribuição da taxa de mortalidade dos pacientes transplantados por insuficiência hepática aguda correlacionando-a com o tempo, em dias, após o procedimento. 60% das mortes ocorreram após 120 dias, 35% em menos de 30 dias e 5% entre 31 e 60 dias (Tabela 4). Em 6,66% dos casos de pacientes com insuficiência hepática aguda de nossa série houve morte no pós-operatório imediato. Em outros 6,66% o óbito sobreveio antes da realização do transplante hepático prontamente indicado.

**Tabela 4.** Taxa de mortalidade de acordo com o tempo pós-transplante hepático por IAH. HUWC-UFC, 2003-2015.

| Dias pós-transplante | Porcentagem de Mortalidade |
|----------------------|----------------------------|
| Menor que 30 dias    | 35%                        |
| Entre 31 e 60 dias   | 5%                         |
| Entre 61 e 120 dias  | 0%                         |
| Maior que 120 dias   | 60%                        |

## DISCUSSÃO

Na análise empreendida no HUWC, os pacientes tiveram idade variando de 9 a 56 anos, com média de 30,2 anos (desvio padrão DP = 15,34 anos). Constatando-se então uma possível incidência aumentada de IHA em populações mais jovens; ou ainda subnotificação dos casos em pacientes mais velhos.

Quanto à distribuição entre gêneros das insuficiências hepáticas agudas na casuística do HUWC, é patente e expressivo a predominância de casos sobre o sexo feminino; cuja prevalência em nossa amostra foi de 90,5% em contraste com os 9,5% de homens com IHA, à semelhança de outros estudos.<sup>2,11</sup>

No presente estudo obteve-se um coeficiente de correlação (Rô) de Spearman entre a idade antecedendo o transplante hepático e a sobrevida em 1000 dias após o procedimento, igual a -0,004. Isto nos sugere prognóstico similar em pacientes de mais idade quando comparados a pacientes mais jovens.<sup>11</sup>

Alguns dos pacientes possuíam comorbidades, principalmente hipertensão arterial, uso crônico de medicações hepatotóxicas e etilismo crônico. É bem descrito que pacientes com hipertensão, diabetes ou insuficiência renal pré-transplante, possuem elevado risco de morte após o procedimento.<sup>10</sup>

As etiologias das IHAs observadas entre os casos do HUWC distribuíram-se como criptogênica em 26,6% dos casos. As intoxicações por medicamentos corresponderam a 26,7%. O papel das hepatites virais, principalmente a hepatite A, mostrou-se elevado na casuística cearense, sendo responsável por 20% dos registros. Outras patologias, tais como a doença de Wilson e a hemocromatose foram responsáveis cada uma por 6,7% dos registros. O uso concomitante de medicações hepatotóxicas com álcool, as reações adversas às plantas medicinais e o uso de suplementos alimentares foram responsáveis por mais 6,6%, cada. Tal distribuição assemelha-se com outras já relatadas na literatura.<sup>12</sup> Houve preponderância das etiologias virais e idiopáticas como principais implicadas na necessidade de transplante hepático, também nas insuficiências hepáticas agudas.

Os pacientes avaliados por nosso estudo tiveram suas IHAs classificadas de acordo com a evolução clínica segundo os critérios utilizados por renomado estudo.<sup>7</sup> Os casos de insuficiência hepática hiperaguda constituíram 20%, 33,3% dos doentes apresentaram insuficiências hepáticas classificáveis como agudas e 46,7% tiveram IHAs subagudas.

A preponderância de casos de insuficiência hepática subaguda e aguda em nossa população estudada é distinta, por exemplo, dos resultados de estudo multicêntrico nos Estados Unidos.<sup>3</sup> Tal estudo apresentou predomínio de IHA aguda e hiperaguda, principalmente relacionadas à ingestão de paracetamol. Nesse referido trabalho, o achado das IHAs subagudas esteve mais associado ao uso crônico de medicações hepatotóxicas ou a reações idiossincrásicas a elas.

Quando analisado o desfecho sobrevida em 1000 dias após o procedimento, os achados do estudo corroboram com dados relatados na literatura, evidenciando melhor prognóstico para os pacientes com evoluções hiperagudas nas IHAs por toxicidade ao paracetamol ou outras drogas, bem como o desfecho pior para as hepatites soronegativas e reações a medicamentos que se associaram à instalação subaguda do quadro de falência hepática aguda.<sup>13</sup>

Na série de casos descrita, 33,3% dos doentes apresentaram insuficiência renal no período anterior ou pouco após a realização do TxH. Em nossa realidade clínica, 66,6% dos doentes não precisaram de terapia renal substitutiva e o uso de circulação extracorpórea foi necessário em 6,6% dos transplantes de fígado. Há menção ao pior prognóstico pós-transplantes nas patologias hepáticas graves quando a condição de base impõe injúria aos rins concomitantemente.<sup>10,14</sup>

É descrita na literatura maior vulnerabilidade dos doentes acometidos por IHA a infecções, sendo uma característica peculiar à sua síndrome clínica.<sup>9</sup> Na casuística do HUWC, 73,3% evoluíram com infecção no perioperatório. Em torno de 53,3% desenvolveram sepse e 13,3% apresentaram choque séptico.

O uso de drogas vasoativas (noradrenalina, vasopressina) fez-se necessário a 26,6% dos pacientes no período pós-operatório. O octreotide foi demandado por 6,6% dos pacientes transplantados por IHA. A ventilação mecânica invasiva foi necessária em 46,6% dos doentes, e a ventilação mecânica não invasiva foi empreendida em 13,3% dos pacientes durante o pós-operatório.

Nos registros de pacientes em que se pôde encontrar os dados para o cálculo do índice de massa corpórea (IMC) - 19 doentes -, calculou-se uma média de 21,5035 (DP = 4,23018). A partir desses dados, conforme os indícios já relatados em estudo,<sup>15</sup> traçamos uma correlação entre o IMC pré-transplante e a sobrevida após o procedimento. No cálculo do Rô de Spearman, encontrou-se um coeficiente de correlação de -0,039 com  $p=0,875$ .

Apesar de não ter sido originalmente projetado para avaliação de doentes com IHA, o escore MELD correlaciona-se com considerável precisão ao risco de morte em pacientes não submetidos a transplante hepático, inclusive os secundários a IHA.<sup>9</sup> Em nosso estudo, a correlação entre os valores de MELD pré-transplante e a sobrevida 1000 dias após o procedimento foi analisada matematicamente pelo cálculo do Rô de Spearman, cujo valor foi de -0,409, com  $p=0,275$ . Ainda que o limiar de significância estatística não tenha sido atingido neste teste, e a sua interpretação tenha de ser feita com modéstia e prudência,

sugere-se que, também para os pacientes com insuficiência hepática aguda, maiores MELD antecedendo o transplante hepático estão, em algum grau, associados a menores taxas de sobrevida nos três primeiros anos do enxerto.

Pelos dados demonstrados, percebe-se que a insuficiência hepática aguda, no espaço amostral do HUWC/UFC, é uma doença de adultos jovens, que acomete mais mulheres do que

homens, em sua maioria pardos e negros, residentes no Ceará – predominantemente no interior do Estado.

Para melhor compreender a influência dos diversos fatores retrospectivamente elencados nesse trabalho, estudos de cortes prospectivos, com melhor rigor na compilação de dados e atento seguimento dos pacientes por períodos preestabelecidos devem ser produzidos.

## REFERÊNCIAS

1. Sass DA, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. *Liver Transpl.* 2005;11:594-604.
2. Viana CF, Rocha TD, Cavalcante FP, Valença JT Jr, Coelho GR, Garcia JH. Liver transplantation for acute liver failure – a 5 years experience. *Arq Gastroenterol.* 2008;45(3):192-4.
3. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002;137(12):947-54.
4. Fonseca OC Neto. Fulminant hepatic failure: etiology, management and indications for liver transplantation. *Arq Bras Cir Dig.* 2008;21(4):201-4.
5. Garcia JH, Vasconcelos JB, Brasil IR, Costa PE, Vieira RP, Moraes MO. Liver transplantation: preliminary results. *Rev Col Bras Cir.* 2005;32(2):100-3.
6. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Registro brasileiro de transplantes. ABTO [Internet]. 2012 [acesso em: 22 abr 2017];18(4):9. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2012/rbt2012-parciall.pdf>
7. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993;342(8866):273-5.
8. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Shaffner F, editores. *Progress in liver diseases.* 3. ed. New York: Grune & Stratton; 1970. p. 282-98.
9. Castaldo ET, Chari RS. Liver transplantation for acute hepatic failure. *HPB (Oxford).* 2006;8(1):29-34.
10. Coêlho GR. Fatores associados com diminuição da sobrevida em 555 transplantes de fígado realizados na Universidade Federal do Ceará [Tese de doutorado]. Fortaleza: Faculdade de Medicina; 2013. 174 p.
11. Lee MW, Squires RH Jr, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology.* 2008;47(4):1401-15.
12. Garcia JH, Mesquita DF, Coelho GR, Feitosa BA Neto, Nogueira EA, Silva AC Filho, et al. Results from a liver transplant center in northeastern Brazil that performed more than 100 transplants in 2011. *Transplant Proc.* 2014;46:1803-6.
13. Bernal W, Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. *J Hepatol.* 2004;40(2):192-7.
14. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol.* 1997;26(1):62-8.
15. Rutherford A, Davern T, Hay JE, Murray NG, Hassanein T, Lee WM, et al. Influence of high body mass index on outcome in acute liver failure. *Cli Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(12):1544-9.

### Como citar:

Chaves FD, Lima JM, Garcia JH, Silva MI, Cavalcante JR Filho. Perfil dos pacientes com transplante hepático devido à insuficiência hepática aguda atendidos no Hospital Universitário Walter Cantídio. *Rev Med UFC.* 2018 abr-jun;58(2):41-46.

# Assistência obstétrica no trabalho de parto e parto em mulheres de risco habitual: revisão narrativa

## Obstetric assistance in labor and birth in women at common risk: narrative review

Maxsuênia Queiroz Medeiros<sup>1</sup>. Débora Rodrigues Mesquita<sup>2</sup>. Vivian Martins dos Santos Leite<sup>3</sup>. João Gabriel Damasceno Pereira<sup>3</sup>. Francisco Herlânio Costa Carvalho<sup>4</sup>.

1 Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Fisioterapeuta pela Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Graduada em Fisioterapia pela Faculdade de Tecnologia Intensiva (FATECI), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Graduando(a) em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 4 Doutor em Medicina, Professor Adjunto do departamento de Saúde Materno Infantil pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão na literatura acerca da assistência obstétrica no trabalho de parto e parto em mulheres de risco habitual, com o intuito de investigar essa assistência no cenário mundial e nacional. Para esse fim, realizou-se uma revisão nas bases de dados eletrônicas SciELO, PUBMED e BIREME. A ruptura artificial das membranas, ou amniotomia, apesar de ser um procedimento simples, não é isenta de riscos. Não existem evidências capazes de embasar a sua prática, efetividade e segurança; não sendo, portanto, recomendada como método de indução do parto. Porém, os estudos analisados demonstram uso considerável de amniotomia, com taxas de 40% a 53,4%. Observou-se que a frequência de práticas desnecessárias, que devem ser evitadas e continuam sendo executadas de forma indiscriminada, ainda é significativa.

**Palavras-chave:** Assistência ao parto. Trabalho de parto. Parto humanizado.

### ABSTRACT

The present study aims to review the literature on obstetric care in labor and delivery in women of normal risk, with the purpose of investigating this assistance in the world and national scenario. For this purpose, a review was carried out in the electronic databases SciELO, PUBMED and BIREME. Artificial rupture of the membranes, or amniotomy, although it is a simple procedure, is not without risk. There is no evidence capable of supporting its practice, effectiveness and safety; therefore, it is not recommended as a method of induction of labor. However, the studies analyzed show a considerable use of amniotomy, with a rate of 40% and 53.4%. It has been observed that the frequency of unnecessary practices, which must be avoided and continue to be executed indiscriminately, is still significant.

**Keywords:** Midwifery. Labor, obstetric. Humanizing delivery.

**Autor correspondente:** Maxsuênia Queiroz Medeiros, Rua Diamante, 100, Mondubim, Fortaleza, Ceará. CEP: 60714-222. Telefone: +55 85 3493-6649. E-mail: maxsuenia@yahoo.com.br

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

Recebido em: 17 Mar 2017; Revisado em: 11 Jun 2017; Aceito em: 06 Ago 2017.

## INTRODUÇÃO

O cuidado prestado à mulher e seu conceito no momento do parto e nascimento passou por diversas modificações com o advento da institucionalização e medicalização na assistência em saúde.<sup>1</sup> Essas transformações ocorreram em decorrência do salto do desenvolvimento técnico e científico nas práticas obstétricas e tiveram como consequência a retirada do protagonismo das mulheres no nascimento dos seus filhos.

O parto, antes visto como um processo fisiológico e natural, passou a ser considerado perigoso, necessitando da presença de um médico, além de sua assistência tornar-se cercada de procedimentos por vezes desnecessários e invasivos.<sup>2</sup> No Brasil, a assistência obstétrica tem sido caracterizada pelo excesso de intervenções no parto, contribuindo para o aumento de taxas de cesáreas e da morbimortalidade materna e perinatal.<sup>3</sup>

Com o atual cenário de crescimento nas taxas de cesarianas, queda nos números de parto normal e excesso de intervenções desnecessárias, o mundo lançou olhar para tal questão, na tentativa de minimizar efeitos deletérios dessas práticas às parturientes e seus conceitos, apresentando evidências científicas para mudanças dessas práticas.<sup>4</sup>

Dentre as estratégias utilizadas para melhorar a assistência obstétrica o Ministério da Saúde, por meio de suas normas, passou a assegurar à parturiente o direito de um acompanhante durante o trabalho de parto, a escolha da posição para parir, medidas de controle da dor no período expulsivo e ao aleitamento materno na sala de parto.<sup>5,6</sup>

A portaria que institui no âmbito do Sistema Único de Saúde a Rede Cegonha<sup>5</sup> veio reforçar o que em 1996 foi preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em seu Guia prático para Assistência ao Parto Normal, ressaltando que as práticas de atenção à saúde, “Boas práticas de atenção ao parto e ao nascimento”, sejam baseadas em evidências científicas. Este documento ainda classifica a assistência obstétrica em quatro categorias: A, B, C e D (OMS, 1996).<sup>7</sup>

As práticas da Categoria A, são práticas úteis e que devem ser estimuladas, exemplo delas são a liberdade de posição e movimento, métodos não-invasivos e não farmacológicos de alívio da dor e presença de acompanhante durante o trabalho de parto.

As práticas no parto normal claramente prejudiciais ou ineficazes e que devem ser eliminadas, são classificadas como práticas da Categoria B, como uso rotineiro da posição de litotomia, toques vaginais frequentes e uso liberal ou rotineiro da episiotomia. A Categoria C, diz respeito às práticas no parto normal para as quais não existem evidências para apoiar sua recomendação e que devem ser utilizadas com cautela até que novas pesquisas esclareçam a questão, como clampeamento precoce do cordão umbilical, pressão no fundo uterino no período expulsivo e estimulação do mamilo para aumentar a contratilidade uterina durante o terceiro estágio do parto.

Existem práticas no parto normal que são frequentemente utilizadas de modo inadequado, elas representam as práticas

da Categoria D, entre elas estão a restrição hídrica e alimentar durante o trabalho de parto, controle da dor por analgesia peridural e amniotomia precoce de rotina no primeiro estágio do parto.<sup>7</sup>

## METODOLOGIA

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados eletrônicas SciELO, PUBMED e BIREME no período de julho de 2015 a maio de 2016, utilizando os seguintes descritores: “Assistência ao parto”, “Trabalho de parto”, “Parto humanizado”, em diversas combinações. Foram definidos como critérios de inclusão os estudos publicados nos últimos cinco anos em português, inglês e espanhol, com resumos disponíveis nas bases de dados selecionadas e que se adequassem ao objetivo desta revisão. Foram excluídos aqueles não disponibilizados na íntegra, bem como os artigos de revisão.

## RESULTADOS

A partir da presente revisão foi possível perceber diversos avanços no que diz respeito à busca por uma assistência adequada, de acordo com as recomendações da OMS e do Ministério da Saúde.

A episiotomia ainda é prática frequente em diversos centros, assim como a infusão de ocitocina no primeiro e segundo estágios do trabalho de parto e a ruptura artificial das membranas, ou amniotomia.

Exemplo disso encontra-se no estudo retrospectivo realizado em Itapeverica da Serra em São Paulo, com objetivo de associar a integridade perineal, laceração espontânea e episiotomia em partos normais com a idade materna, paridade, idade gestacional, peso e vitalidade do recém-nascido com 6.365 partos, o qual demonstrou que 25,9% das mulheres foram submetidas ao procedimento. O estudo observou que a chance da realização de episiotomia aumentou com a nuliparidade (OR=3,0), prematuridade (OR=2,3) e Apgar inferior à 7 no primeiro minuto (OR=2,1), enquanto a chance de laceração de segundo grau associou-se com peso do recém-nascido superior à 3.300g (OR=1,6). Concluiu-se que houve associação do desfecho perineal com a paridade, prematuridade, peso e vitalidade do recém-nascido.<sup>8</sup>

Dahlen et al no ano de 2012 e Ballesteros-Meseguer et al em 2016 observaram em seus estudos que primíparas possuem maiores chances de realizarem episiotomia.<sup>9,10</sup> Na pesquisa de Dahlen, H. G, et al. de caráter descritivo de base populacional realizado em New South Wales, na Austrália contendo 691.738 mulheres, evidenciou-se que as primíparas de baixo risco que deram à luz em um hospital privado, quando comparadas às de um hospital público, tiveram maiores taxas de episiotomia (28% vs 12%), enquanto nas múltíparas de baixo risco envolvidas no estudo, esse percentual diminuiu para (8% vs 2%). Ballesteros-Meseguer e colaboradores identificou que a taxa de episiotomias em mulheres primíparas, foi de 2.450 (68,3%) em 2011 e 2.388 (70,3%) em 2012; e entre mulheres com um ou

mais partos anteriores (múltiparas), o número de episiotomias foi de 783 (27,1%) em 2011 e 653 (31%) em 2012.

Embora essa prática, segundo o Ministério da Saúde, seja claramente prejudicial ou ineficaz, e que deveria ser eliminada, ainda existem instituições insistindo em seu uso, como foi observado no estudo realizado com 404 mulheres que avaliou partos normais em 13 hospitais de Goiânia, durante o período de abril a dezembro de 2007, com objetivo de avaliar a qualidade da assistência hospitalar ao parto normal, o qual constatou taxa de 70,1% de episiotomia.<sup>11</sup> Dados semelhantes foram encontrados no estudo de Leal e colaboradores (2014) que identificou a adoção do método em 56% das mulheres envolvidas no estudo.<sup>12</sup> Porcentagens menores podem ser observadas no estudo de Silva e colaboradores em 2013 e Chalmers et al em 2009 com uma taxa de 14,1% e 20,7%, respectivamente.<sup>13,14</sup>

A ruptura artificial das membranas, ou amniotomia, apesar de ser um procedimento simples, não é isenta de riscos. Não existem evidências capazes de embasar a sua prática, efetividade e segurança; não sendo, portanto, recomendada como método de indução do parto.<sup>7</sup> Porém, os estudos analisados demonstram uso considerável de amniotomia, com uma taxa de 40% e 53,4% nas pesquisas de Leal et al em 2014 e Silva et al em 2013, respectivamente.<sup>12,13</sup>

Quanto à realização de analgesia raqui/epidural, durante o trabalho de parto, foi possível identificar na Austrália, uma taxa de 53% das primíparas de baixo risco e 35% das múltiparas que deram à luz em um hospital privado que receberam analgesia epidural. Assim como estudo de Chalmers et al<sup>14</sup> e Leal e colaboradores<sup>12</sup> nos quais a analgesia foi executada, respectivamente, em 57,3% e 30% das mulheres estudadas.

O estímulo a posições não supinas durante o trabalho de parto faz parte das práticas da Categoria A, devendo, portanto, ser estimuladas. Entretanto, nos estudos pesquisados, observou-se percentuais elevados de mulheres que pariram em posição litotômica, como em Goiânia, onde nenhum parto foi registrado em posição não-supina. Do mesmo modo Leal et al (2014)<sup>12</sup> verificou uma taxa de 92% e Chalmers et al (2009)<sup>14</sup> 47,9% de partos em posição de litotomia. Resultados diferentes dos encontrados no estudo de uma casa de parto na cidade de São Paulo, Brasil<sup>13</sup>, onde 82,3% das mulheres pariram na posição semi-sentada, posição preconizada por ser verticalizada.

Em pacientes de risco habitual não se recomenda realização de jejum e em pacientes de alto risco não há evidências suficientes também para sua recomendação.<sup>15</sup> Não há necessidade do jejum rotineiro para parturientes de risco habitual. Singata, Tranmer e Gyte,<sup>16</sup> em uma meta-análise com cinco estudos e 3.130 mulheres demonstraram que não existem resultados significantes que justifiquem tal prática nem mesmo quando

correlacionaram a ingestão de alimentos ou líquidos com náuseas e vômitos maternos. Sendo, portanto, indicado que elas possam ser encorajadas a se comportar com liberdade e autonomia para escolher alimentar-se ou ingerir líquidos durante o trabalho de parto.

Entretanto, a restrição alimentar durante o trabalho de parto ainda se faz de forma rotineira em algumas instituições, como pode ser observado no estudo de Leal et al (2014)<sup>12</sup> e Giglio et al (2011),<sup>11</sup> nos quais menos de 1/3 das parturientes se alimentaram e 62% estiveram em dieta zero durante o trabalho de parto, respectivamente. Diferentemente do resultado encontrado no estudo de Silva e colaboradores (2013),<sup>13</sup> onde apenas 4,5 % das mulheres estudadas não se alimentou durante o período.

A escolha de acompanhante, liberdade de movimentação e métodos não invasivos e não farmacológicos de alívio da dor, como massagens e técnicas de relaxamento durante o trabalho de parto, são práticas que devem ser estimuladas e fazer parte da rotina no trabalho de parto. No estudo de Silva e colaboradores (2013),<sup>13</sup> 60% das parturientes receberam massagem, 84% banho de aspersão, 68% se movimentaram livremente e 51% realizaram exercícios em bolas suíças, podendo ser observado que os profissionais do centro de parto estudado realizam os métodos não invasivos e não farmacológicos para alívio da dor. Cenário diferente do encontrado no estudo de Leal et al (2014),<sup>12</sup> onde menos de um terço das mulheres estudadas receberam tais técnicas e apenas 45% deambularam durante o trabalho de parto.

O partograma, instrumento utilizado para realizar o acompanhamento da evolução do trabalho de parto, possibilitando realizar o diagnóstico de possíveis alterações e indicação de condutas apropriadas para a sua resolução, é considerado como instrumento de uso indispensável.<sup>17</sup> Todavia, seu uso ainda é pouco realizado, como visto nos estudos de Giglio et al (2011)<sup>11</sup> e Leal e colaboradores (2014),<sup>12</sup> onde apenas 28,5% e 45% das parturientes tiveram progresso monitorado no partograma, respectivamente.

## CONCLUSÃO

Foi possível perceber com a presente revisão, que os centros de parto normal e unidades autônomas ou alternativas para parto apresentam menores taxas de intervenções obstétricas que as apresentadas nos hospitais. Ficou claro que a frequência de práticas desnecessárias, que devem ser evitadas e continuam sendo executadas de forma indiscriminada ainda é significativa, sendo representado pela elevada prevalência de intervenções desnecessárias compilados no presente estudo. Isso mantém a assistência à díade mãe-bebê aquém do que a Organização Mundial da Saúde preconiza, demonstrando ser esta uma problemática da saúde coletiva em um contexto mundial, para a qual é necessária atenção prioritizada.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Humanização do parto e do nascimento. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 465 p. (Cadernos HumanizaSUS; v. 4).

2. Gomes K. Intervenções obstétricas realizadas durante o trabalho de parto e parto em uma maternidade de baixo risco obstétrico, na cidade de Ribeirão Preto [dissertação]. Ribeirão Preto: Escola de

enfermagem de Ribeirão Preto; 2011. 142p.

3. Oreano JM, Brüggemann OM, Velho MB, Monticelli M. Visão de puérperas sobre a não utilização das boas práticas na atenção ao parto. *Cienc Cuid Saude*. 2014;13(1):128-36.

4. Organização Mundial de Saúde. Declaração da OMS sobre taxas de cesáreas. Genebra: OMS, 2015.

5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n.º 1.459, de 24 de junho de 2011. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Rede Cegonha. Brasília: Diário Oficial da União; 2011.

6. Prata KS, Brito MC, Almeida MS, Barbosa NR, Nunes IM. Acompanhante no centro obstétrico: significado para a equipe de enfermagem. *Revista Baiana de Enfermagem*. 2011; 25(3):277-86.

7. Organização Mundial da Saúde. Assistência ao parto normal: um guia prático. Genebra: OMS; 1996.

8. Riesco ML, Costa AS, Almeida SF, Basile AL, Oliveira SM. Episiotomia, laceração e integridade perineal em partos normais: análise de fatores associados. *Rev Enferm UERJ*. 2011;19(1):77-83.

9. Dahlen HG, Tracy S, Tracy M, Bisits A, Brown C, Thornton C. Rates of obstetric intervention among low-risk women giving birth in private and public hospitals in NSW: a population-based descriptive study. *BMJ Open*. 2012;2(5):1723-31.

10. Ballesteros-Meseguer C, Carrillo-García C, Meseguer-de-Pedro M, Canteras-Jordana M, Martínez-Roche ME. Episiotomy and its relationship to various clinical variables that influence its performance. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2793.

11. Giglio MR, França E, Lamounier JA. Avaliação da qualidade da assistência ao parto normal. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(10):297-304.

12. Leal M, Pereira AP, Domingues RM, Theme MM Filha, Dias MA, Nakamura-Pereira M, et al. Intervenções obstétricas durante o trabalho de parto e parto em mulheres brasileiras de risco habitual. *Cad Saude Publica*. 2014;30(Supl 1):S17-47.

13. Silva FM, Paixão TC, Oliveira SM, Leite JS, Riesco ML, Osava RH. Assistência em um centro de parto segundo as recomendações da Organização Mundial da Saúde. *Rev Esc Enferm USP*. 2013;47(5):1031-8.

14. Chalmers B, Kaczorowski J, Levitt C, Dzakpasu S, O'Brien B, Lee L, et al. Use for routine interventions in vaginal labor and birth: findings from the maternity experiences survey. *Birth*. 2009;36(1):13-25.

15. Porto AM, Amorim MM, Souza AS. Assistência ao primeiro período do trabalho de parto baseada em evidências: [revisão]. *Femina*. 2010;38(10):527-37.

16. Singata M, Tranmer J, Gyte GM. Restricting oral fluid and food intake during labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;20(1):CD003930.

17. Guida NF, Lima GP, Pereira AL. O ambiente de relaxamento para humanização do cuidado ao parto hospitalar. *Rev Min Enferm*. 2013;17(3):531-7.

**Como citar:**

Medeiros MQ, Mesquita DR, Leite VM, Pereira JG, Carvalho FH. Assistência obstétrica no trabalho de parto e parto em mulheres de risco habitual: revisão narrativa. *Rev Med UFC*. 2018 abr-jun;58(2):47-50.

# Laparoscopic resection of extramucosal vesical endometriosis without partial cystectomy

## Ressecção laparoscópica de endometriose vesical extra-mucosa sem cistectomia parcial

Kathiane Lustosa Augusto<sup>1</sup>, Thais Fontes de Magalhaes<sup>2</sup>, Flora Cruz de Almeida<sup>3</sup>, Leticia Matoso Freire<sup>3</sup>, Andreisa Paiva Monteiro Bilhar<sup>4</sup>, Leonardo Robson Pinheiro Sobreira Bezerra<sup>5</sup>.

1 Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas, Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Mestre em Ciências Médico-Cirúrgicas, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Médica, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 4 Doutora em Ginecologia, Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 5 Doutor em Ginecologia, Departamento de Saúde Materno-Infantil, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### ABSTRACT

Bladder endometriosis is a rare condition that usually presents with cyclic urinary symptoms and pelvic pain. Its treatment generally involves surgery, which is usually done laparoscopically. In this case, we report the resection of vesical endometriosis without resecting the urothelium, thus avoiding partial cystectomy. This is a minimally invasive approach that should be considered in selected patients.

**Keywords:** Endometriosis. Laparoscopy. Urinary bladder.

### RESUMO

A endometriose vesical é condição rara que comumente se apresenta com sintomas urinários cíclicos e dor pélvica. Seu tratamento geralmente envolve cirurgia, preferencialmente por via laparoscópica. Relatamos aqui o caso de ressecção de endometriose vesical sem atingir o urotélio, evitando assim a cistectomia parcial. Esta é uma abordagem minimamente invasiva que deve ser considerada em pacientes selecionados.

**Palavras-chave:** Endometriose. Laparoscopia. Bexiga urinária.

**Corresponding Author:** Thais Fontes de Magalhaes, Rua Alexandre Barauna, 949, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará, Brasil. CEP: 60130-430. Telephone: +55 85 99700-5858. E-mail: thaisfdemagalhaes@gmail.com

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

Received: 15 Aug 2017; Revised: 12 Oct 2017; Accepted: 18 Oct 2017.

## INTRODUCTION

Endometriosis is a benign gynecologic disorder characterized by the presence of endometrium-like tissue outside the uterine cavity, and may affect 10-15% of women of reproductive age, with increased prevalence in infertile women.<sup>1,2</sup>

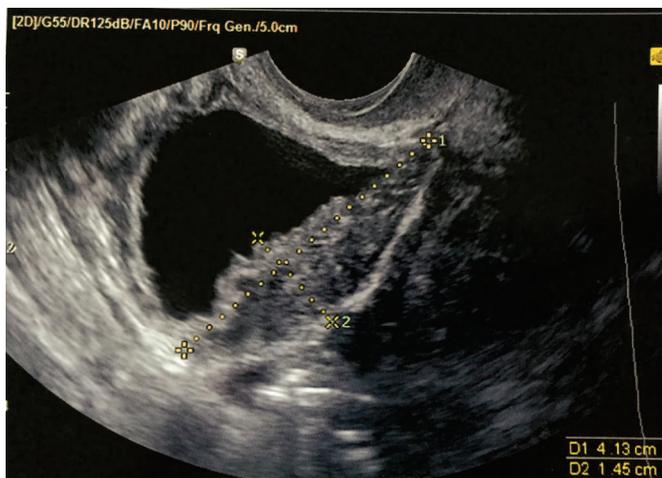
The presence of the disease in the urinary tract is a rare condition, affecting around 1 to 5.5% of patients with endometriosis.<sup>3-5</sup> Although urinary tract lesions may occur in up to 52.6% of women with deep infiltrating disease, most of them present as ureteric endometriosis.<sup>6</sup>

Surgery remains the treatment of choice for women with urinary tract endometriosis. The laparoscopic approach is considered the gold standard due to its effectiveness and safety.<sup>5,6</sup> In this report, we highlight the feasibility of an extramucosal resection of the endometriotic tissue. This is as an even less invasive approach done laparoscopically that can avoid partial cystectomy in selected cases.

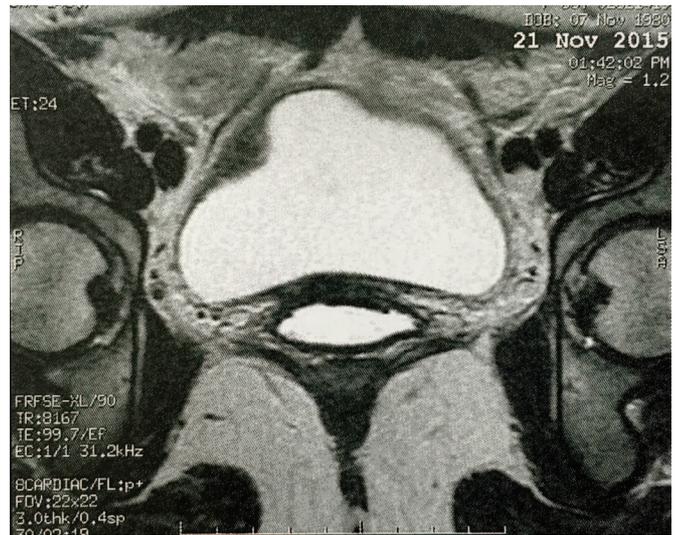
## CASE REPORT

A 35-year-old woman, nulligravida, presented to our clinic with cyclic dysuria, urgency urinary incontinence and increased urinary frequency. Symptoms had started around eight years earlier, and were partially controlled with continuous use of oral contraceptives followed by a levonorgestrel-releasing intrauterine system. In 2014, after discontinuation of hormone therapy, her urinary symptoms resumed and were accompanied by pelvic pain. Endovaginal pelvic ultrasound showed no abnormalities, while a ultrasound mapping for pelvic endometriosis revealed a hypoechoic lesion in the bladder measuring 4.1 x 1.4 x 3.0 centimeters in size, extending to the muscular layer of the bladder and adhering to the right uterine wall, as well as other lesions suggestive of endometriosis in the posterior vaginal fornix, vesicouterine pouch, uterosacral ligaments, uterine serosa and ovaries (Figure 1). Magnetic resonance imaging (MRI) further confirmed these findings (Figure 2). Urinalysis and urine culture were negative.

**Figure 1.** Suggestive lesion presented in ultrasound mapping for endometriosis.



**Figure 2.** MRI of bladder with lesion suggestive of endometriosis.



This patient's quality of life was severely affected by her condition. In the perimenstrual period, she had no energy to perform daily activities and felt limited by the pain. Despite of Douglas pouch infiltration, she did not present with dyspareunia at any time during the clinical course of the disease. We then recommended laparoscopic excision of endometriotic nodules and inspection of the abdominopelvic cavity. A few weeks before the scheduled surgery, she presented with increased, continuous pelvic pain, decreased appetite and constipation, which led to anticipation of the procedure.

Intraoperative cystoscopy confirmed the endometriotic lesion but showed no infiltration of the urothelium. The ureteral orifices were located far from the expected surgical area. Laparoscopically, endometriosis of the bladder was detected as a lesion that augmented to 3 cm on traction. The lesion was attached by well-vascularized dense adhesions to the uterine serosa and was dissected from the anterior wall of the right side of uterus. As part of the bladder resection, the endometriosis lesion was grasped and pulled cranially. Prevesical spaces were accessed using sharp and careful dissection. Thereafter, the bladder was distended and the nodule excised with a Harmonic scalpel. Next, a trac was set on the surrounding peritoneum via bipolar coagulation followed by the retroperitoneal preparation up to the urothelium with a bipolar forceps. The bladder was filled (retrogradely) with blue dye. The lesion was then completely resected on a tangent between the outer endometriosis wall and the back of the urothelium, without opening the urothelium itself. The bladder defect was then closed using musculomuscular single-layer sutures with polygalactin 2-0, through an intracorporeal knotting technique. Closure was tested by instilling methylene blue. The patient was kept on an indwelling catheter 5 days.

Pathologic examination of bladder tissue confirmed the clinical hypothesis of endometriosis. Postoperative recovery went without complication. Approximately one month after

the procedure, the patient menstruated and presented with no pelvic pain or urinary complaints. A few days after, she was started on a gonadotropin-releasing hormone analogue. Nine months after the operation, the patient remains symptom-free.

## DISCUSSION

Urinary tract endometriosis presents in a variety of ways, including increased urinary frequency, pain on urination and urgency, as well as back pain and asymptomatic loss of renal function.<sup>7</sup> Although bladder endometriosis is associated with lower urinary tract symptoms in the majority of cases, endometriosis is often underdiagnosed, and a high level of suspicion is necessary. Routine clinical examination findings need to be confirmed through imaging studies, but definitive diagnosis can only be achieved through a biopsy, often requiring a surgical approach.<sup>7</sup> Furthermore, due to the similarity between symptoms, a diagnosis of interstitial cystitis should always be considered in such patients, and the appropriate exams should be ordered to exclude this condition.<sup>1,8</sup> In addition, bladder endometriosis should be considered in patients who do not respond to treatment for interstitial cystitis.

Dysuria is a more common symptom in women with urinary tract endometriosis than women without urinary tract infiltration.<sup>6</sup> Bladder endometriosis is usually suggested by the patient's history, as was the case with the patient presented here. In fact, Abrao et al., Knabben et al. and Fauconnier et al. found an association between the presence of vesical endometriosis and lower urinary tract symptoms.<sup>6,9,10</sup>

Because of the low number of cases and, as a consequence, of randomized trials, management of lower urinary tract endometriosis is controversial.<sup>5</sup> As with pelvic endometriosis, treatment can be either pharmacological or

surgical, aiming for the relief of symptoms, the preservation of renal function and the improvement of fertility when desired.<sup>8</sup> The surgical treatment of bladder endometriosis typically involves partial bladder cystectomy performed through the abdomen, but several approaches have been described, including radical surgery for patients with recurrent, severe disease. On the other hand, transurethral approaches are discouraged due to the risk of bladder injury, since most lesions are transmural.<sup>11</sup>

Partial bladder resection is the most common technique used for endometriosis infiltrating the urothelium.<sup>6</sup> In a retrospective study with 16 patients with bladder endometriosis, all patients were treated by laparoscopic partial bladder resection, regardless of the location of the vesical endometriotic lesion. Chopin et al also propose that laparoscopic partial cystectomy be the procedure of choice in patients with endometriosis of the bladder, not specifying less invasive procedures even if the endometriotic nodule is considered small.<sup>12</sup> Kovoov et al, on the other hand, suggested that partial-thickness excision of the detrusor muscle is sufficient in some cases.<sup>8</sup> Because our patient's vesical lesion was extramucosal, we chose to perform a less invasive approach by shaving the endometriotic lesion laparoscopically, thus avoiding resection of the vesical mucosa. This approach can provide adequate clearance in selected cases, and should be considered in patients with endometriotic lesions that do not invade the urothelium.

## CONCLUSION

Sparing of the bladder mucosa while removing extramucosal endometriosis is an acceptable technique if adequate clearance can be obtained. Postsurgical outcomes in the medium term follow-up show complete improvement of bladder symptoms and pelvic pain, with no recurrence so far.

## REFERÊNCIAS

1. Prager M, Wilson T, Kruger K, Ebert AD. Laparoscopic extramucosal partial bladder resection in a patient with symptomatic deep-infiltrating endometriosis of the bladder. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(1):113-7.
2. Browne AS, Yu J, Huang RP, Francisco AM, Sidell N, Taylor RN. Proteomic identification of neurotrophins in the eutopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):713-9.
3. Donnez J, Spada F, Squifflet J, Nisolle M. Bladder endometriosis must be considered as bladder adenomyosis. *Fertil Steril.* 2000;74(6):1175-81.
4. Vitagliano G, Villetta M, Castillo O. Laparoscopic partial cystectomy in the management of bladder endometriosis: report of two cases. *J Endourol.* 2006;20(12):1072-4.
5. Antonelli A, Simeone C, Zani D, Sacconi T, Minini G, Canossi E, et al. Clinical aspects and surgical treatment of urinary tract endometriosis: our experience with 31 cases. *Eur Urol.* 2006;49(6):1093-7; discussion 1097-8.
6. Knabben L, Imboden S, Fellmann B, Nirgianakis K, Kuhn A, Mueller MD. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. *Fertil Steril.* 2015;103(1):147-52.
7. Gustilo-Ashby AM, Paraiso MF. Treatment of urinary tract endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(6):559-65.
8. Kovoov E, Nassif J, Miranda-Mendoza I, Wattiez A. Endometriosis of bladder: outcomes after laparoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17(5):600-4.
9. Abrao MS, Dias JA Jr, Bellelis P, Podgac S, Bautzer CR, Gromatsky C. Endometriosis of the ureter and bladder are not associated diseases. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1662-7.
10. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Breart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78(4):719-26.

11. Comiter CV. Endometriosis of the urinary tract. *Urol Clin North Am.* 2002;29(3):625-35.

12. Chopin N, Vieira M, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Coste J, et al. Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(2):106-12.

**Como citar:**

Augusto KL, Magalhaes TF, Almeida FC, Freire LM, Bilhar AP, Bezerra LR. Laparoscopic resection of extramucosal vesical endometriosis without partial cystectomy. *Rev Med UFC.* 2018 abr-jun;58(2):51-54.

# Pericardite constrictiva em transplantado renal

## Constrictive pericarditis after renal transplantation

Isabela Rodrigues Brandão<sup>1</sup>. Rochelle Pinheiro Ribeiro<sup>2</sup>.

1 Residente em Clínica Médica, Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Mestre em Saúde Pública pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Cardiologista pelo Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

O pericárdio é a membrana que envolve o coração. Quando ele se torna rígido, semelhante a uma carapaça, e isso pode acontecer por diversas causas, ele passa a constrição o órgão, prejudicando seu bom funcionamento. Isto causa sinais e sintomas característicos de insuficiência cardíaca. O objetivo deste relato é mostrar um caso de pericardite constrictiva provavelmente idiopática submetido a pericardiectomia, cuja clínica de ascite, edema de membros inferiores e turgência jugular, refratária ao uso de diuréticos, se iniciou sete meses após a realização de transplante renal, quando em uso de tacrolimo e micofenolato de mofetila. Os dados foram coletados por meio de revisão de prontuário.

**Palavras-chave:** Pericardite. Transplante renal. Cardiomiopatia restritiva.

### ABSTRACT

The pericardium is the membrane that surrounds the heart. When it becomes thick, similar to a carapace, and it can happen for various reasons, it begins to constrict the organ, impairing its proper functioning. This causes signs and symptoms characteristic of heart failure. The aim of this report is to show a case of probably idiopathic constrictive pericarditis submitted to pericardiectomy, whose clinics of ascitis, lower limb edema and jugular turgor, refractory to the use of diuretic drugs, started seven months after renal transplantation, when taking tacrolimus and mycophenolate mofetil. Data were collected through a review of medical records.

**Keywords:** Pericarditis. Kidney transplantation. Restrictive cardiomyopathy.

**Autor correspondente:** Isabela Rodrigues Brandão, Rua General Tertuliano Potiguara, 1199, apartamento 2001, Aldeota, Fortaleza, Ceará. CEP: 60135-280. Telefone: +55 85 99995-1097. E-mail: isabelabrandao@gmail.com

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

Recebido em: 19 Feb 2017; Revisado em: 24 Set 2017; Aceito em: 29 Out 2017.

## INTRODUÇÃO

A pericardite constritiva (PC) é caracterizada pelo aprisionamento do coração por um pericárdio rígido devido a fibroses e adesões densas. Isto acaba por causar disfunção cardíaca diastólica, levando a insuficiência cardíaca.<sup>1</sup> É frequentemente confundida com outros diagnósticos, tais como hepatopatia crônica, cardiomiopatia restritiva e cardiopatia idiopática.<sup>2</sup> Identificar a etiologia da PC é muito difícil. Causas incluem tuberculose, colagenoses, uremia, febre reumática, radioterapia, neoplasias, cirurgia cardíaca prévia ou idiopática. A tuberculose é uma causa clássica de PC, mais frequente em regiões endêmicas.<sup>3</sup> A pericardiectomia apresenta um impacto favorável na história natural desta entidade, conduzindo a uma melhora sintomática em 90% dos casos e a um alívio completo em 50%.<sup>3</sup> O objetivo deste estudo é relatar um caso de pericardite constritiva de causa idiopática submetido a pericardiectomia.

## RELATO DO CASO

Paciente masculino, 50 anos, pardo, radialista, admitido no Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio em janeiro de 2015 por ascite, edema de membros inferiores e ortopneia havia seis meses, tendo necessitado de paracenteses repetidas por desconforto respiratório. Tinha história de transplante renal havia doze meses, após perda súbita da função renal por causa ignorada, e fizera terapia dialítica por quinze anos. Estava em uso de tacrolimus e micofenolato mofetil. As análises do líquido ascítico mostravam padrão de exsudato.

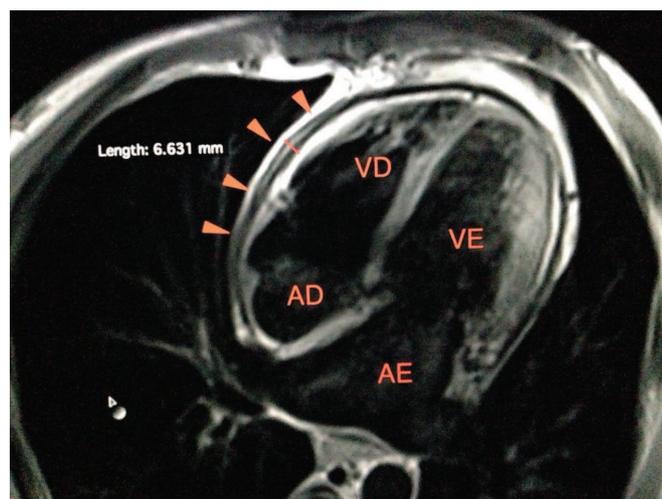
À admissão, apresentava-se em regular estado geral, levemente icterico, eupneico, normocorado, orientado, com turgência jugular bilateralmente. À ausculta cardiopulmonar, ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas, sem sopros, com *knock* pericárdico, e murmúrio vesicular presente, reduzido em bases, sem ruídos adventícios. Exame abdominal revelou abdome globoso por ascite com teste do piparote positivo, indolor, sem visceromegalias ou massas, ruídos hidroaéreos presentes, espaço de Traube timpânico. Pulsos periféricos cheios e presentes, com edema de membros inferiores e fistulas arteriovenosas em ambos membros superiores, uma delas inativa.

Realizou teste tuberculínico, que se mostrou reator forte (PPD 11mm), e ecocardiograma transtorácico, com fração de ejeção 67%, aumento dos átrios, pericárdio espessado, mínimo derrame e disfunção diastólica tipo III. Estudo histopatológico de fragmento pericárdico foi compatível com pericardite inespecífica sem sinais de malignidade. Apresentava clearance de creatinina de 46ml/min/1,73m<sup>2</sup> e ureia de 57 à admissão, o que afastou a hipótese de pericardite urêmica.

Foi submetido a terapia diurética com furosemida e espironolactona e esquema RIPE, caracterizado pelo esquema atual de tratamento de tuberculose, composto por rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Não apresentou melhora clínica, sendo realizada ressonância magnética (RM) do coração, que mostrou dilatação biatrial

importante, ventrículos com dimensões preservadas, função biventricular sistólica preservada, pericárdio irregular, com sinais de espessamento difuso, mais evidente junto à parede livre do ventrículo esquerdo, com espessura máxima de 6 mm, apresentando realce tardio ao meio de contraste compatível com fibrose e ausência de fibrose miocárdica, todos estes achados compatíveis com pericardite constritiva (Figura 1).

**Figure 1.** Imagem de ressonância magnética do coração mostrando as quatro cavidades cardíacas e espessamento do pericárdio, especialmente próximo ao ventrículo direito.



A pericardiectomia foi realizada três meses após a admissão. No transoperatório, foi encontrado um pericárdio espessado, firmemente aderido ao epicárdio. O ecocardiograma pós-cirúrgico mostrou fração de ejeção de 80%, insuficiência tricúspide de grau leve, aumento das dimensões dos átrios, veia cava inferior túrgida, com pouca variação à respiração, com presença de fisiologia constritiva. No pós-operatório imediato, evoluiu com acidose metabólica e aumento persistente das escórias nitrogenadas, com necessidade de hemodiálise, e persistência da ascite. Após realização de pulso com metilprednisolona, foi decretada perda do enxerto renal dois meses após a cirurgia. Estudo histopatológico do pericárdio mostrou pericardite crônica inespecífica, moderadamente fibrosante, não permitindo definição etiológica.

## DISCUSSÃO

Apresentamos este caso por haver pontos de especial interesse, como a associação à doença renal crônica e a etiologia obscura. Nesse caso, chama a atenção a intensidade do espessamento pericárdico, que chegava ao ponto de provocar a clínica de edema associado a ascite e desconforto respiratório. Na literatura, há escassez de trabalhos acerca de pericardite constritiva.

A PC é uma doença caracterizada pelo aprisionamento do coração por um pericárdio rígido, não dobrável, devido a fibroses e adesões densas<sup>1</sup> que habitualmente começa com um

episódio inicial de pericardite aguda, seguido por um estágio crônico, caracterizado por cicatrização fibrosa e espessamento do pericárdio com obliteração do espaço pericárdico. Na maioria dos casos, as camadas visceral e parietal tornam-se completamente fundidas.<sup>2</sup> Normalmente, o pericárdio apresenta uma espessura de 3mm. Na constrição crônica, especialmente a de etiologia tuberculosa, pode ultrapassar 10mm. Isto acaba por causar disfunção do coração levando a insuficiência cardíaca, sendo as alterações resultantes de um pericárdio não distensível caracterizadas por disfunção diastólica dos ventrículos e dissociação entre as pressões intracárdica e intratorácica durante a respiração. Por vezes, pode-se encontrar o *knock* pericárdico (correspondendo à rápida desaceleração do enchimento ventricular). Como consequência da congestão hepática, é frequente existirem aranhas vasculares, icterícia, eritema palmar, hepatomegalia e ascite.<sup>3</sup> Edema periférico e hipoalbuminemia são achados também frequentes.<sup>2</sup>

A ascite na PC é desproporcional e ocorre geralmente antes do aparecimento do edema periférico, sequência oposta à que ocorre nas cardiopatias congestivas. Derrames pleurais estão presentes em 60% dos pacientes. É frequentemente confundida com outros diagnósticos, tais como hepatopatia crônica, cardiomiopatia restritiva e cardiopatia idiopática.<sup>2</sup>

A tuberculose é uma causa clássica de PC. As pericardites constritivas idiopáticas continuam frequentes e são, talvez, pós-infecciosas.<sup>2,4</sup> Embora a prevalência da tuberculose tenha vindo a diminuir nos últimos anos nos países desenvolvidos, continua a ser a principal causa de pericardite nos países em desenvolvimento.<sup>3</sup>

Dentre causas não tuberculosas, destacam-se cirurgia cardiovascular, radioterapia, neoplasias (pulmão, mama, linfoma de Hodgkin), doenças do tecido conjuntivo (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico) e, mais raramente, outras infecções (bacterianas, fúngicas, parasitárias), insuficiência renal crônica em hemodiálise, pericardite pós-infarto agudo do miocárdio, entre outras.<sup>3,5</sup> A PC é uma doença progressiva, sem reversão espontânea do espessamento pericárdico.<sup>2</sup>

Os achados eletrocardiográficos são a baixa voltagem dos complexos QRS. A tomografia e RM cardíacas, esta com maior sensibilidade, permitem identificar o espessamento e as calcificações do pericárdio. Esta é útil no diagnóstico precoce da pericardite constritiva, apresentando como vantagem à TC permitir detectar pequenos espessamentos pericárdicos.<sup>3</sup>

O diagnóstico é suspeitado a partir da clínica, da radiografia simples de tórax, da eletrocardiografia (ECG) e do ecocardiograma. A RM é um exame morfofuncional que, de maneira resumida, mostra um espessamento do pericárdio e anomalias dinâmicas relacionadas a disfunção diastólica.<sup>2,4</sup> Nesse contexto, é exame de qualidade inegável para o diagnóstico de calcificações e para o planejamento pré-operatório em razão da possibilidade de reconstruções volumétricas particularmente úteis ao cirurgião.<sup>4</sup>

Em alguns países da África e da Ásia, a pericardite tuberculosa (PT) é a causa mais frequente de pericardite. A PT é mais comum entre a terceira e a quinta década de vida, e três a quatro vezes mais frequente em homens. A pericardite constritiva, por sua vez, representa uma das sequelas mais graves da PT, apresentando-se em 30 a 60% dos pacientes, na maioria em sua forma subaguda.<sup>6</sup> É primordial que um tratamento adequado seja instituído de maneira precoce. A biópsia pericárdica deve ser contemplada para uma visão diagnóstica quando nenhuma etiologia pôde ser identificada em três semanas de evolução de uma pericardite, sendo menos tempo em zona não-endêmica. Em zonas endêmicas, a biópsia não é necessária para iniciar o tratamento se nenhuma causa evidente para o derrame for encontrada.<sup>7</sup>

O tratamento da PC é a pericardiectomia. Em alguns pacientes, a função cardíaca não é restaurada logo após a cirurgia, podendo levar algum tempo até a normalização.<sup>2</sup> No caso de PT, a terapêutica antibacilar deve ser iniciada 2 a 4 semanas antes da cirurgia e prolongada até 6 a 12 meses depois.<sup>3</sup> Os esquemas de tratamento da PT preconizam uso de rifampicina, isoniaziada, pirazinamida e etambutol por dois meses, seguidos de isoniaziada e rifampicina por quatro meses para, assim, completar um período total de tratamento de seis meses.<sup>6,7</sup> Um número significativo de doentes mantém alterações da função diastólica, as quais se correlacionam diretamente com as manifestações clínicas e tendem a ocorrer em doentes com um quadro clínico pré-operatório de longa evolução. É necessário efetuar a pericardiectomia o mais precocemente possível nos doentes com doença sintomática.<sup>3</sup>

Estudo de 2004 que avaliou 163 pacientes submetidos a pericardiectomia por PC de 1977 a 2000 mostrou que esta era idiopática ou viral em 75 pacientes (46%), pós-cirurgia cardíaca em 60, secundária a irradiação mediastinal prévia em 15 e de causas variadas em 13 pacientes. Causas variadas de PC foram tuberculose, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, trauma torácico prévio, granulomatose de Wegener e pericardite purulenta. Este estudo é uma das maiores séries atuais determinando sobrevivência após pericardiectomia para PC. Resultados demonstram que a etiologia tem um impacto importante na sobrevivência a longo prazo, que foi excelente nos grupos de PC idiopática e no grupo de causas variadas. Vê-se que a sobrevida global pós-cirurgia difere significativamente entre os principais subgrupos etiológicos e é melhor para pacientes com constrição idiopática ou de causas variadas. Usando parâmetros como função sistólica de ventrículo esquerdo, sódio sérico, pressão sistólica da artéria pulmonar e creatinina, é possível prever o grau de sobrevivência a longo prazo pós-pericardiectomia. A excelente sobrevivência pós-cirurgia para PC idiopática realça o fato de que, enquanto entidade isolada, a constrição pericárdica pode ser tratada com segurança com cirurgia.<sup>1</sup>

A pericardiectomia apresenta um impacto favorável na história natural da PC, conduzindo a uma melhoria sintomática em 90% dos casos e a um alívio completo em 50%. Tem uma mortalidade operatória baixa, embora possa atingir os 5 a 15 % nos casos mais avançados.<sup>3</sup>

Entendemos que a PC é uma forma rara de doença restritiva cardíaca e, assim, deve ser colocada no rol de diagnósticos diferenciais deste tipo de miocardiopatia. É importante frisar que, aqui, o tecido miocárdico encontra-se em perfeitas condições, estando esta moléstia, entretanto, confinada ao tecido pericárdico. É de suma importância que seja feito o diagnóstico correto em tempo hábil. No caso deste paciente,

houve uma certa demora na feitura do diagnóstico correto e na programação cirúrgica, uma vez que a RM cardíaca, que é importante ao diferenciar doença miocárdica de pericárdica, ainda é realizada em poucos centros no Ceará e tem alto custo. Cabe salientar que este exame foi pago com recursos provenientes dos médicos assistentes, residentes e internos que conduziram o caso à época de sua internação.

## REFERÊNCIAS

1. Bertog SC, Thambidorai SK, Parakh K, Schoenhagen P, Ozduran V, Houghtaling PL, et al. Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardiectomy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1445-52.
2. Godoy MF, De Francischi FB, Pavarino PR, Oliveira MA, Soares MJ, Braile DM. Forma inusitada de pericardite crônica constritiva idiopática. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2007;22(1):1-6.
3. Marta MJ, Oliveira A, Varela MG, Saavedra JA, Ravara L. Pericardite tuberculosa constritiva: caso clínico e revisão da literatura. *Rev Port Cardiol.* 2003;22(3):391-405.
4. Dacher JN, Caudron J, Fares J, Germain P. Comment je fais une IRM pour péricardite chronique constrictive? *J Radiol.* 2010;91(5):623-9.
5. Chacón ER, Alpizar CM, Arias A, Arce CD, Vargas CS. Pericarditis y pericardiectomía: experiencia en el Hospital R. A. Calderón Guardia, 2003-2010. *Rev Costarric Cardiol.* 2011;13(2):15-19.
6. Tapia EO. Pericarditis constrictiva tuberculosa: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Int J Morphol.* 2012;30(2):696-700.
7. Brondex A, Vanoye C, Gripari JL, Arlès F. La péricardite tuberculeuse: un diagnostic qui reste d'actualité. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2010;59(4):234-7.

### Como citar:

Brandão IR, Ribeiro RP. Pericardite constritiva em transplantado renal. *Rev Med UFC.* 2018 abr-jun;58(2):55-58.

# Gravidez abdominal de 37 semanas com neonato saudável: relato de caso

## Abdominal pregnancy of 37 weeks with a health neonate: case report

Mirella Macedo Parente Araújo<sup>1</sup>. Raimundo Homero de Carvalho Neto<sup>2</sup>. Francisco Alberto Régio de Oliveira<sup>3</sup>.

1 Médica, Residente de Ginecologia e Obstetrícia pela Maternidade Escola Assis Chataubriant (MEAC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Preceptor da Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Mestrado em Toco-Ginecologia, Preceptor da Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

Gravidez abdominal é uma forma rara de gravidez ectópica com elevada morbidade e mortalidade para a mãe e o feto. O diagnóstico pode ser difícil devido à presença de sintomas inespecíficos e ocorre principalmente em centros com poucos recursos para saúde, onde o acompanhamento pré-natal é precário. Neste estudo, os autores apresentam o caso de uma paciente de 40 anos, atendida em um hospital-maternidade, com gravidez abdominal no curso de 37 semanas e sintomas inespecíficos. O diagnóstico foi realizado previamente ao parto por meio de exame ultrassonográfico, o qual identificou a presença de feto externamente ao útero. Foi realizado o parto por via abdominal com nascimento de neonato saudável. A gestação abdominal pode ser classificada em primária ou secundária segundo sua origem. As principais complicações maternas são sangramentos graves, fístulas intestinais e sepse. O feto pode apresentar malformações como assimetria craniofacial, deformidade de membros e sistema nervoso central. Quando realizado o diagnóstico precoce com menos de 20 semanas, pode ser orientado a interrupção da gestação ou um parto precoce, com 34 semanas, quando o diagnóstico é realizado após 20 semanas gestacionais.

**Palavras-chave:** Gravidez abdominal. Nascimento a termo. Gravidez ectópica.

### ABSTRACT

Abdominal pregnancy is a rare form of ectopic pregnancy with high mortality to both mother and fetus. The diagnosis can be hard due the presence of non-specific symptoms. The cases occur specially in centers with poor resources, and prenatal care is limited. At this article, the authors present the case of a 40 years old patient with abdominal pregnancy of 37 weeks and non-specific symptoms. The diagnosis was made previously to birth with ultrasound exam, where we found the presence of a healthy fetus externally to the uterus. A healthy newborn was delivered by abdominal birth. The main maternal complications are severe bleeding, intestinal fistulas and sepsis. Fetuses may present malformations such as facial and cranial asymmetry, deformity of limbs and central nervous system. When an early diagnosis is made, it may be advised to interrupt the pregnancy when it is less than 20 weeks old and an early delivery, at 34 weeks, when the diagnosis is made after 20 weeks gestation.

**Keywords:** Abdominal pregnancy. Term birth. Ectopic pregnancy.

**Autor correspondente:** Mirella Macedo Parente Araújo, Rua Gustavo Augusto Lima 1041, Guararapes, Fortaleza, Ceará, Brasil. CEP: 60810-330. Telefone: +55 85 98851-0355. E-mail: mi.parente@gmail.com

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

Recebido em: 19 Jul 2017; Revisado em: 09 Out 2017; Aceito em: 21 Nov 2017.

## INTRODUÇÃO

Gravidez ectópica representa aproximadamente 1-2% de todas as gestações, 95% delas ocorrendo nas trompas. Gravidez abdominal representa apenas 1% das gestações ectópicas e sua incidência difere em diversas publicações, variando de 1:10000 a 1:30000.<sup>1</sup> Foi descrita pela primeira vez em 1708 através de um achado de autópsia, sendo descritos inúmeros casos pelo mundo desde então.<sup>2</sup>

Na maioria dos casos, o diagnóstico é realizado apenas quando há complicações como hemorragia, dor abdominal ou falha na indução do parto. Apesar dos avanços em diagnósticos por imagem, o diagnóstico pré-operatório é feito em apenas 20-40% dos casos. O ultrassom realizado no primeiro trimestre é de grande importância, pois a partir do segundo trimestre o diagnóstico torna-se mais difícil.<sup>3</sup>

A gravidez abdominal pode ser classificada em primária ou secundária. É classificada como primária quando o óvulo fertilizado implanta diretamente na cavidade peritoneal, esse é o tipo menos comum. A secundária ocorre quando o óvulo fertilizado implanta primariamente na trompa ou no útero e por um aborto fimbrial ou rotura da trompa ou útero o feto desenvolve-se na cavidade abdominal materna.<sup>4,5</sup>

A sintomatologia é muito inespecífica e inclui dor abdominal, náuseas, vômitos, partes fetais palpáveis ao exame físico, apresentação anômala e dor à movimentação fetal, sendo os três últimos aqueles de maiores suspeições de gestação abdominal.<sup>6,7</sup>

É raro esse tipo de gestação chegar a termo, e normalmente cursa com extração do feto em óbito.<sup>2,8</sup> Há uma elevada morbidade e mortalidade materna. Estima-se que a mulher tem uma chance 90 vezes maior de morrer em uma gravidez abdominal do que em uma gestação tópica e que mais da metade dos fetos vão a óbito. Cerca de 20% dos fetos de gravidez abdominal apresentam malformações como assimetria craniofacial, deformidade de membros e sistema nervoso central.<sup>9</sup>

## RELATO DO CASO

RSB, 40 anos, em curso da oitava gestação, procurou assistência médica por dor abdominal importante, principalmente associada a movimentação fetal. Realizou apenas uma consulta pré-natal com 31 semanas de gestação, apresentava uma ultrassonografia prévia evidenciando gestação única, compatível com 29 semanas de gestação, placenta de inserção baixa e índice de líquido amniótico (ILA) de 120mm. Negou complicações durante a gestação atual, como sangramento transvaginal, hipertensão ou diabetes. Em gestações anteriores, apresentou quatro neonatos saudáveis, um aborto precoce, um natimorto e um óbito neonatal precoce. Não soube relatar o motivo de tais complicações.

Na admissão, foi constatado por ultrassonografia gestação extrauterina compatível com 37 semanas com feto em situação transversa, batimento cardíaco fetal (BCF)=145bpm e peso fetal estimado de 2.587g. O útero encontrava-se aumentado

de volume com placenta implantada em fundo uterino e com perda da interface miométrio placenta, sugerindo acretismo (Figuras 1 e 2). Ao exame físico, apresentava dor à mobilização uterina, feto em situação transversa, partes fetais bem palpáveis, distância da sínfise púbica ao dorso fetal de 30 cm, PA 140X90 mmHg, VDRL 1:4 e Tipo sanguíneo B+.

**Figura 1.** Útero sem evidência de imagens de partes fetais.



**Figura 2.** Presença de feto externo ao útero.



Foi realizado laparotomia com incisão mediana infra-umbilical, com achado de feto vivo em cavidade abdominal envolto por membranas amnióticas com discreta quantidade de líquido em seu interior. A placenta que se encontrava implantada em região de fundo uterino envolvendo também a trompa direita, sem acometimento de ovários ou estruturas adjacentes. A cirurgia foi realizada mediante centro cirúrgico devidamente equipado para complicações como hemorragia intensa e necessidade de histerectomia, assim como equipe cirúrgica experiente e apta à resolução de possíveis complicações.

Foi realizada extração completa da placenta e parte do fundo uterino e trompa direita e realizado sutura das bordas uterinas com boa hemostasia. O material foi enviado para estudo histopatológico. Não houve complicações maternas importantes durante o intra-operatório, e não foi necessário uso de hemocomponentes durante ou após o procedimento. Foi realizado laqueadura de trompa esquerda devido ao risco elevado de morbidade materna em uma gestação futura.

O recém-nascido era do sexo feminino, sem malformações, com escore de apgar 9 e 9 no primeiro e quinto minuto, peso de 2595g, idade gestacional compatível com 37s1d calculada pelo método de capurro somático. A paciente evoluiu sem complicações e teve alta hospitalar no 3º dia pós-parto. A alta do recém-nascido ocorreu 10 dias após o parto devido ao uso de antibioticoterapia para prevenção da sífilis congênita.

O resultado do histopatológico foi de placenta compatível com terceiro trimestre de gestação com permeação de tecido placentário a parede miometrial com padrão semelhante ao visto no acretismo placentário.

## DISCUSSÃO

A gravidez abdominal avançada é definida como uma gestação maior que 20 semanas, onde o feto cresce e se desenvolve na cavidade abdominal. É uma rara complicação obstétrica com alta morbidade e mortalidade materna e perinatal.<sup>1</sup>

As principais morbidades maternas são hemorragia, coagulação intravascular disseminada, obstrução intestinal e fistula.<sup>10</sup>

A incidência parece estar aumentando tanto em países desenvolvidos como os que estão em desenvolvimento; nos países desenvolvidos, acredita-se que é devido ao aumento no número de gestações por reprodução assistida.<sup>4</sup>

Segundo Watanabe et al. o sítio de implante e viabilidade do suprimento vascular placentário são fatores que influenciam a possibilidade de sobrevida fetal, sendo também esses os principais fatores que elevam a mortalidade materna.

Os sintomas são inespecíficos: dor abdominal, distúrbio gastrointestinal, dor à movimentação fetal, apresentação fetal anômala, palpação de partes fetais e sinais de choque.<sup>7</sup> Os erros de diagnósticos ultrassonográficos, no segundo e terceiro trimestre, são frequentes, podendo chegar a 50-90%.<sup>11,5</sup> Estudos de ressonância nuclear magnética (RNM) e tomografia computadorizada (TC) podem colaborar para o diagnóstico em gestações mais avançadas. Níveis elevados de alfa-fetoproteínas podem estar associados a gravidez abdominal, principalmente quando há maior acometimento visceral.<sup>11</sup> No caso citado, a paciente havia realizado exame ultrassonográfico prévio sem diagnóstico, tendo sido este realizado apenas após um exame mais detalhado e com suspeição diagnóstica devido a presença de apresentação anômala do feto, fundo uterino abaixo do esperado e dor abdominal.

Em 1942, Studdiford estabeleceu como critério para diagnóstico de gestação abdominal primária a presença de trompas e ovários normais, ausência de sinais de fistulas

útero-peritoneais e presença de gestação relacionada exclusivamente à superfície peritoneal.<sup>1</sup> No caso apresentado, a suspeição maior é de implante secundário, pois havia uma comunicação da placenta com o miométrio, assim como na maioria dos casos de gestação abdominal.<sup>2</sup>

Há um consenso na prática obstétrica em oferecer para a paciente interrupção da gestação quando esta for diagnosticada até 20 semanas. Nas gestações com mais de 20 semanas, deve-se considerar conduta conservadora até 34 semanas, quando será agendada a interrupção após a indução da maturação pulmonar fetal com corticoides.<sup>3</sup>

O tratamento da gravidez abdominal é tradicionalmente a laparotomia. Casos recentes de cirurgia minimamente invasiva e procedimentos guiados por ultrassonografia estão surgindo na literatura para tratamento em caso de gestação inicial.<sup>1</sup>

Sangramento do sítio placentário é a principal complicação ameaçadora à vida durante a laparotomia. Geralmente os autores recomendam manter a placenta *in situ*, realizar uso de metotrexate e monitorar a paciente com níveis de gonadotrofina coriônica humana.<sup>1</sup> Porém, tal conduta pode levar a complicações como obstrução intestinal, formação de fistulas e sepsis. Podendo ser necessário nova laparotomia exploradora.<sup>11</sup> Em alguns casos, pode ser necessário a remoção da placenta para melhor controle hemodinâmico. Todo procedimento deve ser realizado em centro cirúrgico com suporte adequado e equipe cirúrgica experiente.

Alguns autores recomendam a remoção da placenta quando se pode identificar o vaso nutridor. Tal conduta deve ser avaliada caso a caso e irá depender da expertise do cirurgião. No caso, optamos por remover a placenta, pois ela encontrava-se sangrando e estava em condições favoráveis a remoção.

Há relatos de malformações fetais em até 40% dos casos e apenas 50% destes sobrevivem mais de 1 semana após o nascimento. As principais malformações são assimetria facial e cranial, deformidade de membros e sistema nervoso central.<sup>2</sup> No caso, o recém-nascido não apresentava malformações e apresentou alta hospitalar sem intercorrências 10 dias após o nascimento.

## CONCLUSÃO

A gravidez abdominal que resulta em recém-nascido saudável é extremamente rara. O diagnóstico pode ser difícil, principalmente quando a gestação já está avançada. Alta suspeição com a presença de apresentação anômala, dor abdominal a movimentação fetal e facilidade de percepção de partes fetais e o exame ultrassonográfico detalhado são de extrema importância para o diagnóstico. A TC e RNM também podem ajudar, quando disponíveis. Sangramento placentário é a complicação mais importante e ameaçadora à vida materna, já a malformação fetal é um dos desafios no manejo do recém-nascido. Quando o diagnóstico é realizado com menos de 20 semanas de gestação pode ser ofertado a interrupção da gestação, no caso de gestações mais avançadas pode conduzir de forma expectante até 34 semanas com resolução após maturação pulmonar com corticoides e agendamento eletivo com centro cirúrgico equipado e equipe experiente.

## REFERÊNCIAS

1. Mengistu Z, Getachew A, Adefris M. Term abdominal pregnancy: a case report. *J Med Case Rep*. 2015;9(1):1-3.
2. Baffoe P, Fofie C, Gandau BN. Term abdominal pregnancy with healthy newborn: a case report. *Ghana Med J*. 2011;45(2):81-3.
3. Nassali MN, Benti TM, Bandani-Ntsabele M, Musinguzi E. A case report of an asymptomatic late term abdominal pregnancy with a live birth at 41 weeks of gestation. *BMC Res Notes*. 2016;9:1-5.
4. Kshirsagar AY, Sharvari P, Tamhankar HP, Shinde SL, Langade YB, Shekhar GN. A live intra abdominal pregnancy: a case report. *J Obstet Gynaecol India*. 2010;60(2):157-9.
5. Bhoil R, Aggarwal N, Jhobta A, Sharma S. Advanced abdominal pregnancy with successful outcome. *Intern Emerg Med*. 2016;11(6):877-8.
6. Dabiri T, Marroquin GA, Bendek B, Agamasu E, Mikhail M. Advanced extrauterine pregnancy at 33 weeks with a healthy newborn. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-4.
7. Alencar CA Jr, Carvalho RH Neto, Alencar MF, Seabra MC, Arrais RB, Almeida FM, et al. Gravidez abdominal avançada com feto vivo: diagnóstico ecográfico e evolução perinatal. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1994;16(1):43-8.
8. Santos LC, Amorim MM, Miranda E, Saunders GO, Oliveira E, Gattás J. Gravidez abdominal a termo com feto vivo: relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1999;21(10):611-15.
9. Masukume G. Live births resulting from advanced abdominal extrauterine pregnancy, a review of cases reported from 2008 to 2013. *WebmedCentral Obstetrics and Gynaecology*. 2014;5(1):1-12.
10. Bashir ME, Alawad A. Full-term extrauterine abdominal pregnancy with healthy newborn: a case report and review of the literature. *Int J Med (Dubai)*. 2014;2(2):91-3.
11. Jain V, Jain S, Jain S, Raghuvanshi J. A rare case of secondary abdominal pregnancy that resulted in a healthy newborn. *J Obstet Gynaecol India*. 2014;64(6):430-2.

### Como citar:

Araújo MM, Carvalho RH Neto, Oliveira FA. Gravidez abdominal de 37 semanas com neonato saudável: relato de caso. *Rev Med UFC*. 2018 abr-jun;58(2):59-62.

# Trauma renal: ensaio pictórico dos principais achados tomográficos

## Renal trauma: pictorial essay of the main computed tomography findings

Francisco José Rodrigues de Moura Filho<sup>1</sup>. Marilza Oliveira<sup>1,2</sup>. Ana Maria Araújo Martins<sup>2</sup>. Pedro Henrique Sales Pontes<sup>2</sup>. Mário Márcio Fernandes Barros<sup>2</sup>.

1 Médico(a) Radiologista, Instituto Dr José Frota (IJF), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Médico(a) Radiologista, Instituto São Carlos de Ensino e Pesquisa, Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

O rim é o terceiro órgão mais acometido em pacientes vítimas de trauma abdominal. A maioria das lesões traumáticas renais são pequenas, sendo tratadas conservadoramente. A indicação absoluta de tratamento cirúrgico é reservada à menor parte dos casos (< 5%). A tomografia computadorizada é a ferramenta diagnóstica mais importante para adequada avaliação da lesão renal e classificação segundo os critérios da Associação Americana para a Cirurgia do Trauma (AAST). No presente estudo, nós descrevemos os achados tomográficos de cinco pacientes vítimas de trauma renal atendidos em um hospital terciário de referência em trauma e emergência do estado do Ceará e classificamos as lesões renais encontradas segundo os critérios da AAST.

**Palavras-chave:** Trauma. Tomografia computadorizada. Rins.

### ABSTRACT

The kidney is the third most affected organ in patients victim of abdominal trauma. The majority of traumatic renal lesions are minor injuries being treated conservatively. The absolute indication of surgical treatment is reserved for a smaller number of cases (< 5%). Computed tomography (CT) is the most important diagnostic tool for adequate evaluation of renal injury and classification according to the criteria of the American Association for Trauma Surgery (AAST). In the present study, we described the computed tomography findings of five renal trauma patients treated at a tertiary hospital that is reference in trauma and emergency in the state of Ceará, and we also classified the renal lesions found according to the AAST criteria.

**Keywords:** Trauma. Computed tomography. Kidneys.

**Autor correspondente:** Francisco José Rodrigues de Moura Filho, Rua Barão do Rio Branco 1816, Centro, Fortaleza, Ceará. CEP: 60025-061. Telefone: +55 85 3255-5036. E-mail: drmouramd@yahoo.com

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

Recebido em: 15 Jun 2017; Revisado em: 24 Set 2017; Aceito em: 24 Set 2017.

## INTRODUÇÃO

Os rins são acometidos em 8 a 10% dos pacientes que sofrem lesões abdominais no trauma fechado. Hematúria é um importante sinal clínico de lesão do trato urinário. As lesões que não necessitam de tratamento cirúrgico são as mais comuns e correspondem às contusões, hematomas subcapsulares, pequenas lacerações com hematomas perinefróticos limitados e pequenos infartos corticais. Já as lesões que requerem tratamento cirúrgico incluem fragmentação renal e lesão do pedículo vascular renal.<sup>1,2</sup>

A tomografia computadorizada é o método diagnóstico padrão ouro na avaliação do trauma renal,<sup>3,4</sup> devendo ser realizada rotineiramente com o uso de contraste endovenoso, quando não há contraindicações, e permite classificar as lesões renais em cinco graus de acordo com a *Organ Injury Scaling* (OIS) da Associação Americana para a Cirurgia do Trauma (AAST) publicada em 1989, com a última atualização em 2016 (Tabela 1).

**Tabela 1.** Classificação do Trauma Renal – AAST.

| Grau | Tipo      | Descrição  |
|------|-----------|--|
| I    | Contusão  | Hematúria micro ou macroscópica, estudos urológicos normais.   |
| I    | Hematoma  | Subcapsular, não expansível, sem laceração do parênquima.  |
| II   | Hematoma  | Não expansível, perirrenal, confinado ao retroperitônio.   |
| II   | Laceração | <1cm de profundidade do parênquima, sem extravasamento urinário.   |
| III  | Laceração | >1cm de profundidade do parênquima, sem ruptura do sistema coletor ou extravasamento urinário.                     |
| IV   | Vascular  | Lesão da artéria e veia renal principal com hemorragia controlada. Infartos segmentares sem lacerações associadas. |
| IV   | Laceração | Laceração do parênquima que se estende até o sistema coletor.  |
| IV   | Hematoma  | Subcapsular expansível comprimindo o rim.  |
| V    | Laceração | Rim fragmentado ( <i>shattered kidney</i> ). Avulsão ureteropélvica (JUP).   |
| V    | Vascular  | Avulsão ou trombose vascular com desvascularização do rim.   |

No estudo tomográfico, o hematoma subcapsular agudo pode ser caracterizado por uma imagem lentiforme, com material de alta atenuação (40-90UH), comprimindo o parênquima renal subjacente.<sup>4</sup> A contusão renal pode ser observada como uma área focal do parênquima de baixa atenuação, sem realce na fase contrastada, associada a aumento localizado ou difuso do rim. Já a laceração aparece como faixas irregulares laminares de baixa atenuação dentro do parênquima renal, havendo extravasamento de urina na presença de comprometimento do sistema coletor.<sup>1,5</sup> Infartos aparecem como áreas em cunha no parênquima renal, que se estende da medula à cortical com base periférica, de baixa atenuação e sem realce. Em alguns casos pode ser identificado contrastamento cortical, por irrigação colateral (nefrograma cortical = sinal do anel cortical).<sup>5,6</sup>

A falência do rim em se opacificar (ausência de efeito nefrográfico) após a administração do contraste endovenoso é uma evidência de lesão do seu suprimento vascular, seja decorrente de trombose ou ruptura. Assim, trombos ou coágulos na artéria renal cursam com nefrograma ausente, ao passo que trombos ou coágulos na veia renal cursam com um nefrograma persistente. Já as imagens tardias do estudo tomográfico permitem o diagnóstico de lesões do sistema coletor através do extravasamento de urina contrastada no seio renal e no espaço perirrenal medial.<sup>1,7,8</sup>

Considerando que o Instituto Dr. José Frota (IJF) é o

maior hospital de urgência e emergência e referência no atendimento de pacientes vítimas de trauma do estado do Ceará e conta com um Centro de Imagem equipado com um Tomógrafo Multislice com 16 canais, que funciona 24 horas por dia, é de inquestionável valor para a comunidade científica a divulgação dos dados referentes ao diagnóstico por imagem deste grupo de pacientes, tendo assim o presente trabalho o objetivo de relatar os achados tomográficos de cinco casos de trauma renal atendidos no Instituto Dr. José Frota (IJF).

## DESCRIÇÃO DOS CASOS

Os autores analisaram as imagens, de modo retrospectivo, no Centro de Imagem do Instituto Dr. José Frota (IJF), após aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa deste hospital, de cinco casos de pacientes vítimas de trauma renal atendidos no IJF que foram submetidos ao estudo tomográfico contrastado, cujo protocolo empregado no serviço envolvia cortes tomográficos com 5,0 mm de espessura, incremento de 5,0 mm, com reconstruções multiplanares e volumétricas tridimensionais tendo sido adquiridas para o estudo urodinâmico fases pré-contraste, arterial, venosa e tardia. A apresentação de cada caso tem o objetivo de descrever os achados tomográficos encontrados e classificar as lesões renais de acordo com a *Organ Injury Scaling* (OIS) da Associação Americana para a Cirurgia do Trauma (AAST).

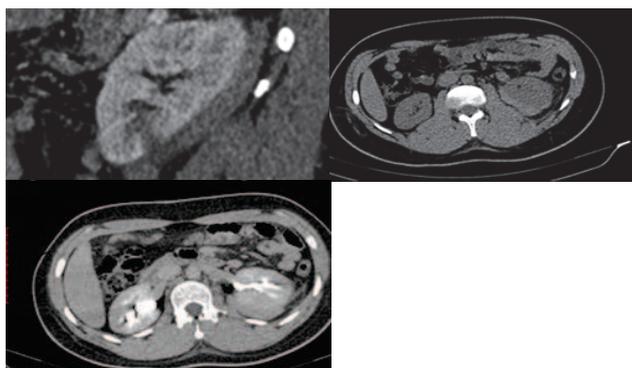
### Caso 1

Paciente de 19 anos, sexo masculino, vítima de lesão por arma branca em região lombar (Figura 1).

Achados Tomográficos: Laceração do polo inferior do rim esquerdo acometendo o parênquima (cortical e medular) com mais de 1 cm de profundidade. Hematoma subcapsular em crescente (não expansível) no rim esquerdo. Sem sinais de extravasamento de urina.

Classificação: Grau III.

Figura 1. Lesão renal grau III.



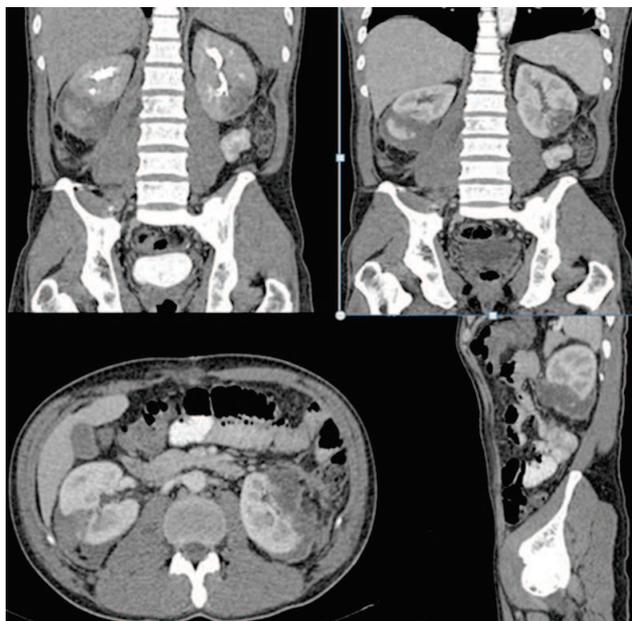
### Caso 2

Paciente de 39 anos, sexo masculino, vítima de lesão por vários projéteis de arma de fogo (Figura 2).

Achados Tomográficos: Laceração bilateral - do polo inferior do rim esquerdo e terço médio do rim direito. Hematoma não expansível no rim direito e expansível no rim esquerdo. Sem extravasamento de urina.

Classificação: Grau IV.

Figura 2. Lesão renal grau IV.



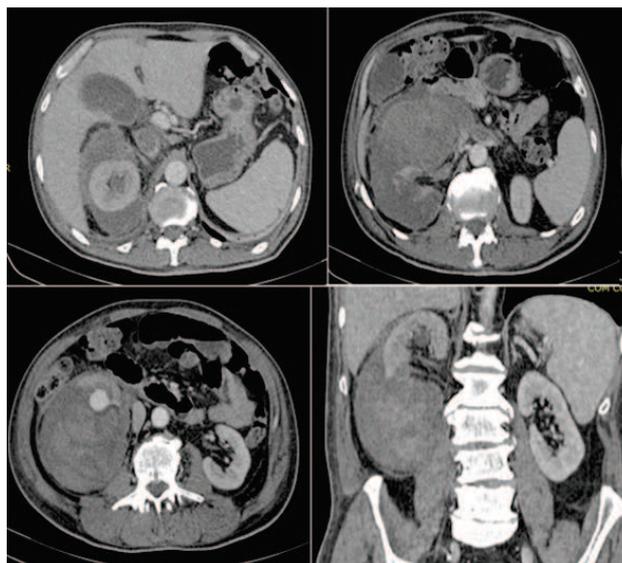
### Caso 3

Paciente de 67 anos, sexo masculino, vítima de acidente motociclístico (Figura 3).

Achados Tomográficos: Laceração do polo inferior do rim direito acometendo todo o parênquima (cortical e medular). Hematoma contido pelos planos fasciais. Sangramento em diferentes tempos de evolução.

Classificação: Grau IV.

Figura 3. Lesão renal grau IV.



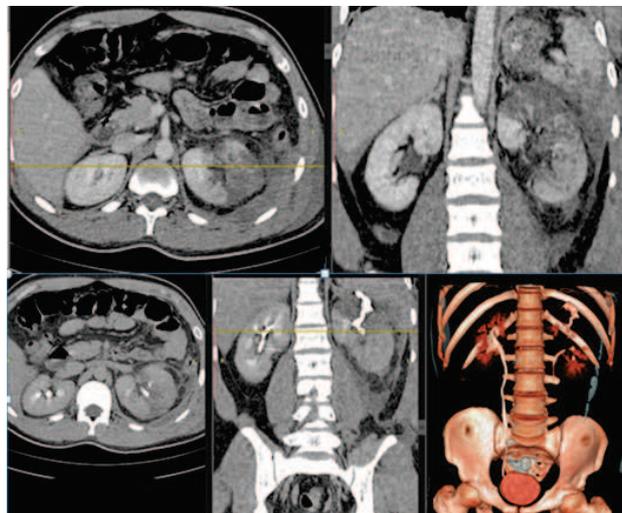
### Caso 4

Paciente de 25 anos, sexo masculino, vítima de acidente motociclístico (Figura 4).

Achados Tomográficos: Infarto no rim esquerdo, polo superior. Lesão em cálice superior com extravasamento de urina, identificado na fase tardia.

Classificação: Grau IV.

Figura 4. Lesão renal grau IV.



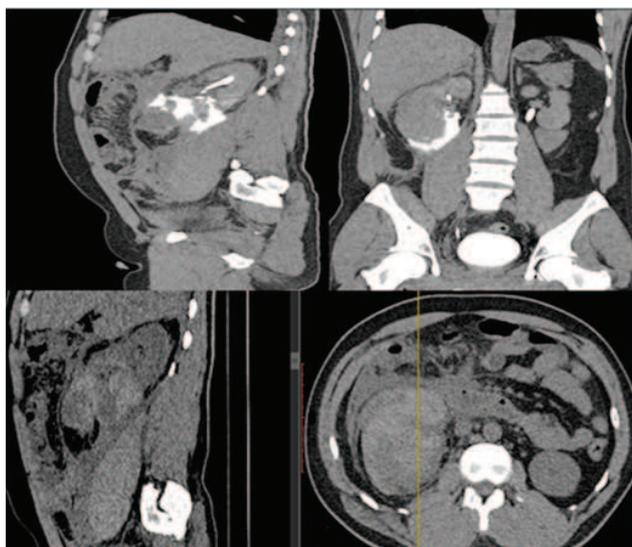
**Caso 5**

Paciente de 36 anos, sexo masculino, vítima de acidente motociclístico (Figura 5).

Achados Tomográficos: Laceração do polo inferior do rim direito. Lesão de hilo com extravasamento de urina em fase tardia. Hematoma perirrenal e retroperitoneal.

Classificação: Grau V.

**Figura 5.** Lesão renal grau V.



Embora o traumatismo renal ocorra com mais frequência em decorrência de trauma contuso (80- 90%),<sup>9</sup> no Instituto Dr. José Frota, por se tratar de um hospital de referência em trauma e devido ao índice de violência urbana de nossa cidade, casos de traumatismo renal por ferimento penetrante, seja por arma

branca ou arma de fogo, não são infrequentes no nosso serviço, como nos dois casos relatados nesse estudo. Os outros três casos de trauma renal descritos foram decorrentes de acidentes de trânsito com motocicleta. O número de acidentes envolvendo moto é crescente e a elevada morbimortalidade deve-se a um conjunto de fatores como uma maior exposição corpórea.<sup>10</sup>

A grande maioria das lesões renais graus I, II e III são atualmente tratadas conservadoramente. Lesões grau IV e V são vistas em apenas 5% dos traumas renais, quase sempre requerendo alguma forma de intervenção hemostática. A indicação absoluta para exploração cirúrgica é pequena: sangramento renal ativo, avulsão do pedículo renal, hematoma perirrenal pulsátil ou em expansão. Já indicações relativas de exploração cirúrgica são o extravasamento urinário, suspeita de área focal de infarto renal, diagnóstico tardio de lesão da artéria renal ou das artérias segmentares e dificuldade em classificar as lesões.<sup>9</sup> O extravasamento urinário isolado pode se resolver espontaneamente em mais de 70% dos casos, quando não resulta de lesão ureteral ou rotura pélvica.

Dos pacientes relatados neste estudo, todos foram tratados conservadoramente, exceto o paciente do caso 2 com ferimento por vários projéteis de arma de fogo, que foi abordado cirurgicamente, tendo sido submetido à laparotomia explorada, que revelou além das lesões renais já descritas anteriormente, lesão hepática no segmento II, lesão esplênica e várias lesões no jejuno. Foi então realizada a retirada de 20 cm de jejuno, enterorrafia e hemostasia com rafia da lesão renal encontrada. Diante do exposto acima, para um melhor manejo do paciente vítima de trauma renal, é necessária uma cuidadosa análise dos achados com descrição detalhada dos mesmos, afim de classificar corretamente a lesão renal, orientando o procedimento cirúrgico necessário, visando usar métodos terapêuticos menos invasivos possíveis.<sup>11</sup>

**REFERÊNCIAS**

1. Webb WR, Brant WE, Major N. Fundamentals of body CT. 4. ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. 400 p.
2. Campbell DT, Somani BK. Renal trauma: case reports and overview. Case Rep Urol. 2012;2012:1-4.
3. Fonseca OC Neto, Vasconcelos R. Tratamento não cirúrgico do traumatismo renal contuso. J Bras Med. 2013;101(6):35-37.
4. Prado A, Moreira FA. Fundamentos de radiologia e diagnóstico por imagem. 2. ed. São Paulo: Elsevier; 2014. 872p.
5. Baghdanian AH, Baghdanian AA, Armetta A, Babayan RK, LeBedis CA, Soto JA, et al. Utility of MDCT findings in predicting patient management outcomes in renal trauma. Emerg Radiol. 2017;24(3):263-72.
6. Morey AF, Brandes S, Dugi DD 3rd, Armstrong JH, Breyer BN, Broghammer JA, et al. Urotrauma: AUA guideline. J Urol. 2014;192(2):327-35.
7. Lucchesi FR, Laguna CB, Monteiro CR, Prado CH, Elias J Jr. Diagnóstico por imagem no trauma abdominal. Medicina (Ribeirão Preto). 1999;32(4):401-18.
8. Mirvis SE, Shanmuganathan K. Abdominal computed tomography in blunt trauma. Semin Roentgenol. 1992;27(3):150-83.
9. Alonso RC, Nacenta SB, Martinez PD, Guerrero AS, Fuentes CG. Kidney in danger: CT findings of blunt and penetrating renal trauma. RadioGraphics. 2009;29(7):2033-53.
10. Batista SE, Baccani JG, Silva RA, Gualda KP, Vianna RJ Jr. Análise comparativa entre os mecanismos de trauma, as lesões e o perfil de gravidade das vítimas em Catanduva – SP. Rev Col Bras Cir. 2006;33(1):6-10.
11. Silva LF, Teixeira LC, Rezende JB Neto. Abordagem do trauma renal - artigo de revisão. Rev Col Bras Cir. 2009;36(6):519-24.

**Como citar:**

Moura FJ Filho, Oliveira M, Martins AM, Pontes PH, Barros MM. Trauma renal: ensaio pictórico dos principais achados tomográficos. Rev Med UFC. 2018 abr-jun;58(2):63-66.

# Protocolo de abordagem de derrame pleural

## Pleural effusion management protocol

George Cavalcante Dantas<sup>1</sup>. Ricardo Coelho Reis<sup>2</sup>.

1 Especialista em Clínica Médica, Residente de Pneumologia pelo Hospital de Messejana, Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Mestre em Medicina Clínica, Pneumologista e Intensivista. Pneumologista do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

O derrame pleural (DP) é uma patologia médica comum, com incidência aproximada de 1 milhão de casos ao ano nos Estados Unidos. Estima-se que a incidência no Brasil seja semelhante, tornando-se de grande importância na prática clínica. O derrame pleural ocorre quando existe um acúmulo de líquido entre a pleura visceral e parietal. O transudato geralmente é devido a alterações no controle do fluido corporal, enquanto o exsudato é frequentemente causado por processo inflamatório ou maligno. Neste protocolo, é abordado inicialmente a fisiopatologia, os sinais, os sintomas e as principais causas de DP, incluindo os de etiologia indeterminada. Em seguida, é explorada a investigação inicial, passando por métodos diagnósticos com complexidade crescente, com o objetivo de estabelecer um diagnóstico rápido, reduzindo técnicas invasivas e desnecessárias. Este protocolo apresenta um fluxograma para investigação geral do DP e a abordagem do tratamento de suas principais etiologias, facilitando e orientando a conduta médica no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC).

**Palavras-chave:** Derrame pleural. Diagnóstico. Protocolo. Fluxograma.

### ABSTRACT

Pleural effusion (PE) is a common medical condition, affecting approximately 1 million people each year in the United States. It is estimated that the incidence in Brazil is similar, resulting in a great importance in clinical practice. Pleural effusion occurs when there is an accumulation of fluid between the visceral and parietal pleura. The transudate is usually due to a distortion in body fluid mechanics, while the exudate is often caused by inflammatory or malignant process. In this protocol, it is initially approached the pathophysiology, signs, symptoms and major causes of PE, including those of undetermined etiology. Then, it goes on with the initial investigation, through diagnostic methods with increasing complexity, in order to establish an early diagnosis, reducing invasive and unnecessary procedures. This protocol provides a flowchart for general investigation of the EP and the treatment of its main causes, facilitating and guiding the medical management at the Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC).

**Keywords:** Pleural effusion. Diagnostic. Protocol. Flowchart.

**Autor correspondente:** George Cavalcante Dantas, Rua Carlos Vasconcelos 808, Meireles, Fortaleza, Ceará, Brasil. Telefone: +55 85 98610-9844. E-mail: georgedantas@gmail.com

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

Recebido em: 05 Jul 2017; Revisado em: 28 Jul 2017; Aceito em: 06 Ago 2017.

## INTRODUÇÃO

Embora no Brasil não existam dados concretos da incidência de derrames pleurais (DP), estima-se que esta seja semelhante à dos Estados Unidos, com cerca de 1 milhão de pacientes ao ano.<sup>1</sup>

A pleura é formada por duas membranas serosas, uma que recobre o pulmão, chamada de pleura visceral, e outra que recobre a face interna da parede torácica, chamada de pleura parietal. O espaço pleural é um espaço virtual delimitado pelas duas pleuras e que contém uma pequena quantidade de líquido (0,1ml/kg) com a função de lubrificação, facilitando o deslizamento pleural.<sup>1,2</sup>

Os derrames pleurais podem ou não estar associados à doença da pleura. Em geral, os causados por doenças da pleura em si assemelham-se ao plasma (exsudatos), enquanto os que ocorrem com uma pleura normal são ultrafiltrados do plasma (transudatos). As pressões oncóticas e hidrostáticas regulam o movimento do líquido entre a pleura. Um desequilíbrio desta relação pode causar acúmulo anormal de transudato. Processos inflamatórios ou malignos, por sua vez, podem promover aumento da permeabilidade da membrana capilar

e pleural ou bloqueio linfático, o que permite o acúmulo de exsudato.<sup>1,2</sup>

## AVALIAÇÃO INICIAL

A anamnese e o exame físico são fundamentais para uma avaliação de derrame pleural. Dados da vida profissional, do uso de medicamentos, conforme Tabela 1, e da história médica clínica e cirúrgica podem ajudar na elaboração de uma suspeita etiológica, exemplificados na Tabela 2.<sup>1,3</sup>

**Tabela 1.** Principais medicamentos associados a derrame pleural

| Medicamentos      |
|-------------------|
| Metotrexato       |
| Amiodarona        |
| Fenitoína         |
| Nitrofurantoína   |
| Beta-bloqueadores |

Adaptado de: Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group.<sup>3</sup>

**Tabela 2.** Anamnese e possíveis etiologias associadas.

| ANAMNESE   | POSSÍVEL ETIOLOGIA                        |
|--|---|
| Exposição ao asbesto (amianto)                                     | Derrame benigno pelo asbesto, mesotelioma |
| Contactante de tuberculose   | Tuberculose                               |
| Antecedente de etilismo ou esteatorreia                            | Pancreatite, pseudocisto pancreático      |
| Manipulação cirúrgica abdominal                                    | Pancreatite, abscesso subfrenico          |
| Antecedente de neoplasia   | Metástase                                 |
| Insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal ou hepática | Transudato                                |
| IAM  | Síndrome de Dressler                      |
| Fatores de risco para TVP  | Embolia pulmonar                          |

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; TVP: Trombose Venosa Profunda.

Adaptado de: Pereira CA, Holanda MA.<sup>1</sup>

O exame do tórax revela percussão maciça, frêmito ausente e diminuição ou ausência de murmúrio vesicular. Turgência jugular, S3 galopante ou edema periférico sugerem insuficiência cardíaca congestiva; e ictus de ventrículo direito (VD) propulsivo ou TVP sugerem tromboembolismo pulmonar. A presença de linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia levanta a hipótese de neoplasias; e ascite pode sugerir uma causa hepática.<sup>4</sup>

Os sintomas mais frequentes de DP são dor, tosse e dispneia. A “dor pleurítica” geralmente se manifesta com moderada intensidade, em pontada e variando com os movimentos respiratórios. Nos processos infecciosos, como na pneumonia, esta costuma ser aguda e crescente. Já nos processos embólicos e no pneumotórax apresenta-se de forma súbita. A inervação tanto do gradil costal quanto das pleuras diafragmática e mediastínica pode transferir a manifestação da dor para longe do local real. A tosse geralmente é seca, podendo vir em acessos, consequência da estimulação das terminações

nervosas no processo inflamatório. A presença de dispneia é bastante variável, podendo apresentar-se de forma súbita ou crescente. Em geral, o grau é proporcional à quantidade de líquido e à velocidade de acúmulo.<sup>1</sup>

## AVALIAÇÃO INICIAL POR IMAGEM

Os líquidos pleurais se acumulam na parte inferior da cavidade torácica devido aos pulmões, que apresentam menor densidade que o líquido. Na radiografia de tórax pósterio-anterior (PA), é necessária uma quantidade de líquido maior que 200ml para obliterar o recesso costofrênico lateral, enquanto na radiografia em perfil, basta 50ml para alterar o recesso costofrênico posterior. Em terapia intensiva, a maioria das radiografias é anteroposterior (AP) em decúbito dorsal. Neste caso, observa-se um aumento da densidade no hemitórax, com preservação da trama vascular. Derrame subpneumônico ocorre quando o líquido se encontra entre a superfície do diafragma e o pulmão,

podendo ser de difícil visualização na radiografia em PA. Uma radiografia em decúbito lateral pode ser realizada para estimar a quantidade de líquido e na suspeita de derrame loculado.<sup>2,3</sup>

A ultrassonografia (USG) está indicada nos casos de dúvida e para ajudar na localização da punção nos derrames pleurais pequenos ou loculados. Muitos trabalhos mostram sucesso na punção guiada por USG em até 88% nos pacientes que falharam na primeira tentativa. Ela pode detectar septações no espaço pleural com sensibilidade maior que a tomografia.<sup>3,5</sup>

### INDICAÇÃO DE TORACOCETESE

A indicação de toracocentese diagnóstica ocorre na presença de derrame pleural maior que 10mm na radiografia de decúbito lateral ou na USG, sem causa conhecida. Entretanto, se houver segurança no diagnóstico clínico, esta pode não ser necessária. Se o paciente for portador de insuficiência cardíaca congestiva, com derrame bilateral de tamanhos semelhantes, afebril e sem dor torácica, um tratamento com diurético pode ser tentado. Toracocentese está indicada se houver derrame unilateral ou sem melhora após 48 horas do início de diuréticos.<sup>4</sup>

A toracocentese inicial é geralmente realizada com propósito diagnóstico, a menos que o paciente apresente dispneia ao repouso, onde a forma terapêutica é realizada com retirada de até 1500ml. A realização guiada por USG está indicada na presença de alguma dificuldade em obter o líquido pleural ou DP de pequeno tamanho. Não é necessário radiografia de controle de rotina, somente em casos de ar durante punção, aparecimento de tosse, dor torácica ou dispneia.<sup>4</sup>

Não existe contraindicação absoluta ao procedimento. Em algumas situações, deve haver uma maior cautela, tais como: Tempo de Ativação da Protrombina (TAP) ou Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) maior que duas vezes a normalidade; quantidade de plaquetas menor que 50.000/mm<sup>3</sup>;

pacientes em ventilação mecânica; infecção ativa no local da punção.<sup>6</sup>

### ANÁLISE DO LÍQUIDO PLEURAL

#### Aparência do líquido

A aparência do líquido pode promover dicas diagnósticas, tais como: aspecto sanguinolento sugere malignidade, tromboembolismo pulmonar ou trauma; líquido leitoso pode indicar quilotórax ou pseudoquilotórax; aspecto purulento define empiema; odor pútrido pode indicar infecção por anaeróbios; e odor de urina sugere provavelmente urinotórax.<sup>4</sup>

#### Diferenciação entre exsudato e transudato

O primeiro passo diante da investigação é determinar se o líquido é um exsudato ou transudato, podendo guiar as causas do mesmo, conforme Tabela 3.<sup>3</sup> O método mais difundido e aceito é o critério de Light. Este possui sensibilidade de 98% para diagnóstico de exsudato e consegue diferenciar exsudato de transudato em 93 a 96% dos casos. Consiste em três parâmetros, bastando um positivo para caracterizar como exsudato: proteína pleural/sérica > 0,5; LDH pleural/sérico > 0,6; LDH > 2/3 do limite superior da normalidade para nível sérico. O ponto de corte dos parâmetros é útil para aumentar a sensibilidade para exsudato na avaliação de um derrame pleural.<sup>1,4</sup>

O critério de Light tem acurácia menor nos transudatos causados por insuficiência cardíaca em pacientes que utilizam diuréticos por mais de 48 horas. Nestes casos, recomenda-se a medida do gradiente de albumina. Para confirmação de transudato, o valor de albumina sérica menos albumina pleural deve ser maior que 1,2 g/dl. Este critério não pode ser usado isoladamente, pois classifica 13% dos exsudatos como transudatos.<sup>1,4</sup> Proteína pleural maior que 2,9 g/dl e colesterol pleural maior que 43 mg/dl também sugerem tratar-se de exsudato, conforme Tabela 4.<sup>4,7</sup>

**Tabela 3.** Causas de derrame pleural.

| TRANSUDATO                    | EXSUDATO                                  |
|-------------------------------|---|
|                               | Causas comuns                             |
| Falência ventricular esquerda | Malignidade                               |
| Cirrose hepática              | Derrame parapneumônico                    |
|                               | Tuberculose                               |
|                               | Causas pouco comuns                       |
| Hipoalbuminemia               | Embolismo Pulmonar                        |
| Hipotireoidismo               | Artrite reumatoide/auto-imune             |
| Síndrome nefrótica            | Pancreatite                               |
| Estenose mitral               | Pós-IAM/pós-revascularização do miocárdio |
|                               | Causas raras                              |
| Pericardite constrictiva      | Síndrome da unha amarela                  |
| Urinotórax                    | Medicamentos                              |
| Síndrome de Meigs             | Infecções fúngicas                        |

Adaptado de: Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group.<sup>3</sup>

**Tabela 4.** Sensibilidade e especificidade para exsudato.

| TESTES   | SENSIBILIDADE | ESPECIFICIDADE |
|--|---------------|----------------|
| Critério de Light  | 98%           | 83%            |
| Colesterol pleural > 60mg/dl                             | 54%           | 92%            |
| Colesterol pleural > 43mg/dl                             | 75%           | 80%            |
| Relação colesterol pleural sobre colesterol sérico > 0,3 | 89%           | 81%            |
| Gradiente albumina soro-pleural                          | 87%           | 92%            |

Adaptado de: Light RW.<sup>4</sup>

Na suspeita de transudato, pode-se coletar uma amostra de soro e líquido pleural somente para LDH e proteína. Se o paciente utiliza diurético, é necessário acrescentar a dosagem pleural e sérica de albumina. Na suspeita de exsudato, a dosagem de outros parâmetros é fundamental para avaliação diagnóstica. Os principais são: pH, glicose, esfregaço e culturas de organismos, adenosina deaminase (ADA) e contagem celular total e diferencial.<sup>1</sup>

#### Celularidade total e diferencial

O predomínio de neutrófilos no líquido pleural (> 50% das células) indica processo agudo. Ocorrem em derrame parapneumônico, tromboembolismo pulmonar e tuberculose (TB) aguda.<sup>4</sup> Se a celularidade evidenciar predomínio de linfócitos (> 50% das células), as principais causas são malignidade e TB. Uma proporção muito alta de linfócitos (> 80%) sugere TB, linfoma, derrame reumatoide crônico, sarcoidose e pós-revascularização do miocárdio. Derrame eosinofílico é definido como contagem de eosinófilos  $\geq$  10% das células. As causas mais comuns são a presença de ar ou sangue no espaço pleural. É um achado relativamente inespecífico, podendo ser encontrado também em derrames parapneumônicos, síndrome de Churg-Strauss, linfoma, infarto pulmonar, parasitoses, derrames por medicamentos e malignidade.<sup>3</sup> Células mesoteliais podem ser encontradas em líquidos pleurais normais ou em transudatos. Um dado clínico relevante é que nos exsudatos por TB essas células são infrequentes com percentual < 5%.<sup>7</sup>

#### pH pleural

O líquido pleural possui aproximadamente pH de 7,60. Transudatos geralmente apresentam pH entre 7,40 e 7,55, enquanto a maioria dos exsudatos possuem pH entre 7,30 e 7,45.<sup>7</sup> Uma acidose do líquido pleural (pH < 7,30) ocorre em malignidade, derrame infeccioso complicado, doenças do tecido conjuntivo (particularmente artrite reumatoide), TB e ruptura esofágica. Em derrames malignos, um baixo pH está associado à uma menor sobrevida, doença mais avançada e menor taxa de sucesso de pleurodese. Na prática clínica, o uso mais importante do pH pleural é na decisão de tratar infecção pleural com drenagem torácica. Um pH < 7,20 é o discriminador mais específico para infecção pleural complicada.<sup>3,5</sup>

#### Glicose

A presença de glicose pleural < 60 mg/dl indica um derrame parapneumônico complicado ou maligno. As menores concentrações de glicose são vistas na artrite reumatoide e empiema, sendo algumas vezes até indetectáveis. Outras causas são TB, lúpus e ruptura esofágica.<sup>3,7</sup>

#### Adenosina deaminase (ADA)

A ADA é uma enzima que tem função importante na proliferação e na diferenciação dos linfócitos e na maturação dos monócitos.<sup>1</sup> Pode ajudar no diagnóstico diferencial entre causa maligna e TB em um derrame linfocítico, mas com esfregaço e cultura negativa.<sup>7</sup> O valor de corte usado para TB é > 40 U/l.<sup>1,4</sup> Pode ser encontrada elevada também no empiema e artrite reumatoide. Restringindo o uso apenas em derrames linfocíticos e dosando apenas a isoenzima ADA-2 pode-se reduzir significativamente os falsos positivos.<sup>3</sup>

#### Colesterol e triglicerídeos

Se o líquido pleural apresenta aspecto leitoso, a suspeita de quilotórax e pseudoquilotórax deve ser aventada. Neste caso, valores de triglicerídeos > 110 mg/dl e presença de quilomícrons indicam quilotórax; valores de triglicerídeos < 50 mg/dl e colesterol > 200 mg/dl indicam pseudoquilotórax.<sup>1,3</sup> As causas mais frequentes de quilotórax e pseudoquilotórax encontram-se na Tabela 5.<sup>3</sup> Ocasionalmente, um empiema pode ser confundido com o quilotórax. Eles podem ser diferenciados com centrifugação, que deixa um sobrenadante límpido em casos de empiema, enquanto o quilo permanece leitoso.<sup>3</sup>

**Tabela 5.** Causas comuns de quilotórax e pseudoquilotórax.

| QUILOTÓRAX  | PSEUDOQUILOTÓRAX   |
|---|--------------------|
| Trauma e cirurgia torácica  | Tuberculose        |
| Linfoma ou carcinoma metastático  | Artrite reumatoide |
| Desordem de linfáticos, TB, cirrose, obstrução de veias centrais, quiloascite |                    |
| Idiopático (10%)  |                    |

Adaptado de: Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group.<sup>3</sup>

## Amilase

Apesar de não medida rotineiramente, amilase pode ajudar no diagnóstico de possível etiologia pancreática ou esofágica. Níveis elevados de amilase pleural (maior que o limite superior da normalidade) ou relação entre amilase pleural e sérica maior que 1 podem indicar derrame pleural devido a pancreatite aguda, pseudocisto pancreático, ruptura do esôfago, malignidade e gravidez ectópica.<sup>1,3</sup>

## Testes para câncer

Na suspeita de malignidade, citologia é um exame rápido e minimamente invasivo com sensibilidade de cerca de 70%, dependendo da etiologia.<sup>4</sup> A taxa de diagnóstico é maior para adenocarcinoma do que para mesotelioma, carcinoma de células escamosas, linfoma e sarcoma.<sup>3,4</sup> Apesar das divergências na literatura, sugere-se que seja coletado cerca de 60 ml de líquido pleural para enviar para estudo citológico. Se houver suspeita de linfoma, citometria de fluxo pode mostrar presença de célula clonal.<sup>3</sup> No diagnóstico de câncer pleural, a biópsia às cegas acrescenta muito pouco à citologia. Dessa forma, a toracoscopia é o procedimento de escolha nos pacientes com suspeita de câncer com citologia negativa e sem imagem pulmonar evidente em tomografia computadorizada, com acurácia de aproximadamente 95%.<sup>1,8</sup> Marcadores tumorais não possuem acurácia significativa para uso rotineiro na avaliação de derrame pleural.<sup>7</sup>

## Bacterioscopia e culturas

A bacterioscopia e a cultura do líquido pleural são importantes para diagnóstico e orientação da antibioticoterapia nos derrames pleurais infecciosos. A cultura para germes piogênicos é positiva em cerca de 60% dos casos.<sup>3</sup> No entanto, no empiema, devido à intensa necrose, só é possível identificar o agente em menos de 20% dos casos. Em casos de derrame tuberculoso, a baciloscopia é frequentemente negativa, com sensibilidade de no máximo 5%. A cultura do líquido pleural em meio específico (Löwenstein Jensen) aumenta a sensibilidade para 10 a 35%.<sup>1</sup>

## AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR POR IMAGEM

### Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) detecta uma pequena quantidade de líquido pleural (menor que 10 ml).<sup>9</sup> Deve ser realizada em derrames pleurais sem diagnóstico ou na presença de anomalias do parênquima pulmonar ou mediastino, ajudando no diagnóstico diferencial.<sup>5</sup> O líquido livre é visualizado como uma opacidade em foice na porção mais inferior da imagem.<sup>3</sup> O espessamento da pleura e as captações pós-contraste (“sinal da pleura dividida”) sugere presença de inflamação, geralmente um exsudato. A TC consegue determinar a localização exata de massas pleurais, guiando com maior facilidade uma biópsia por agulha.<sup>9</sup>

### Ressonância nuclear magnética

O acesso à ressonância nuclear magnética (RNM) ainda é limitado nos centros hospitalares, não fazendo parte da rotina no

estudo do derrame pleural. Consegue distinguir com boa acurácia entre causas benignas e malignas de acordo com a diferença da intensidade de sinal de imagens pesadas em T2. Pode ser utilizada em pacientes onde o contraste ou a radiação estão contraindicados.<sup>3</sup>

## INVESTIGAÇÃO INVASIVA

### Biópsia pleural percutânea

A biópsia percutânea é útil em condições em que a pleura é acometida difusamente, como nos casos de TB pleural e granuloma não caseoso da artrite reumatoide, onde a sensibilidade pode chegar até 80%.<sup>8</sup> Em regiões de alta incidência para TB, a biópsia percutânea às cegas apresenta um bom custo-benefício.<sup>3</sup> Na suspeita de malignidade, onde o acometimento pleural é salteado, a biópsia guiada por TC apresenta uma maior acurácia.<sup>8</sup> As principais complicações do procedimento são: dor (1-15%); pneumotórax (3-15%); reação vasovagal (1-5%); hemotórax (<2%).<sup>3</sup> Diferente da toracocentese, recomenda-se radiografia de tórax após a biópsia para descartar pneumotórax.<sup>5</sup>

### Toracoscopia com anestesia local e Toracoscopia assistida por vídeo

Toracoscopia está indicada no estudo de exsudato, onde a toracocentese foi inconclusiva, mas a suspeita de malignidade é alta. Mediante introdução de um toracoscópio, visualiza-se a cavidade pleural, podendo obter amostras da pleura visceral e parietal de forma dirigida. A acurácia diagnóstica para neoplasia supera 90%. Se indicado, uma pleurodese pode ser realizada no mesmo momento.<sup>5</sup>

A toracoscopia assistida por vídeo (VATS) é um procedimento realizado por cirurgias torácicas e necessita de anestesia geral, não sendo a opção mais adequada em indivíduos frágeis ou com graves comorbidades. Uma vantagem da VATS em relação à toracoscopia com anestesia local é a possibilidade de o cirurgião realizar outras opções cirúrgicas, durante o procedimento.<sup>3</sup>

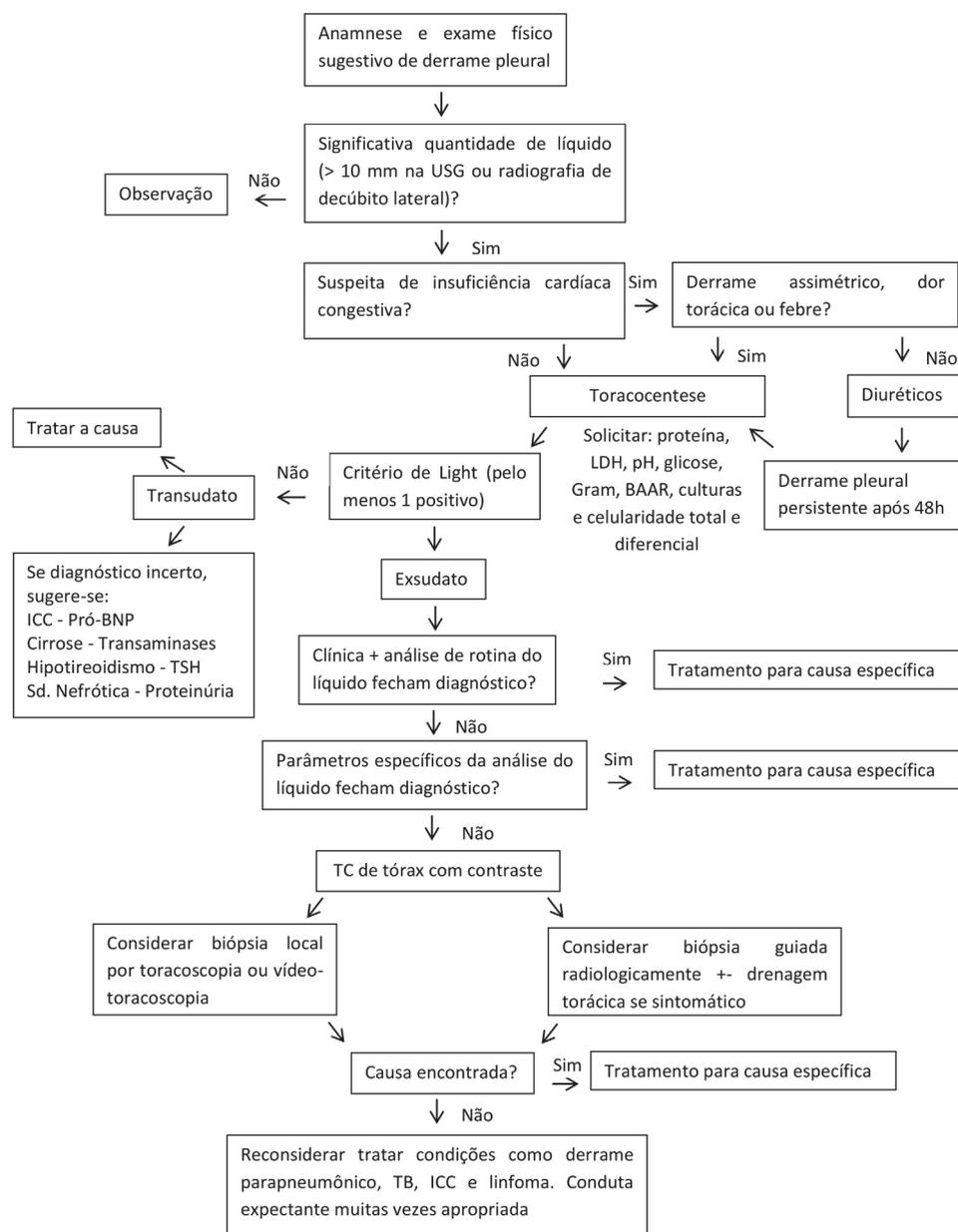
### Broncoscopia

A broncoscopia não é uma técnica usada rotineiramente no estudo de derrame pleural. Deve ser aventada em casos de hemoptise ou sinais clínico-radiológicos de obstrução brônquica, com suspeita de massa pulmonar proximal.<sup>5</sup> Deve ser realizada após drenagem torácica, para que seja realizada uma visualização adequada sem compressão extrínseca pelo líquido pleural.<sup>3</sup>

## DERRAME PLEURAL INDETERMINADO

Após uma completa investigação, conforme Figura 1, incluindo biópsia por toracoscopia (acurácia diagnóstica de 96%), um número significativo de pacientes com exsudato ainda permanece sem diagnóstico. A maioria dos casos de derrame indeterminado (91,7%) apresenta um curso benigno, com resolução espontânea de 81,8%.<sup>3</sup> O acompanhamento é de fundamental importância nestes pacientes, com atenção ao diagnóstico de causas malignas ou tratáveis. A duração ideal do seguimento ainda não foi definida.<sup>8</sup>

Figura 1. Investigação de derrame pleural.



## TRATAMENTO DO DERRAME PLEURAL

Neste tópico será abordado o tratamento geral das principais etiologias de derrame pleural e os casos recidivantes não neoplásicos.

### Derrame parapneumônico e empiema

O tratamento do derrame parapneumônico segue uma sequência de eventos que vão desde uso de antibióticos até procedimentos cirúrgicos mais invasivos. A escolha do antibiótico ideal, na maioria das vezes, é empírica e fundamentada em dados epidemiológicos. Como regra geral, recomenda-se seguir as diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes. Pequenos derrames (< 10 mm) geralmente resolvem apenas com antibióticos.<sup>1</sup>

A toracocentese é a forma menos invasiva de abordagem. No

entanto, deve ser realizada somente em derrames pequenos ou moderados (menos da metade do hemitórax) e que apresentem Gram e culturas negativas e  $\text{pH} \geq 7,2$ , onde o risco de evolução desfavorável e de complicações é menor. A drenagem pleural, por sua vez, é indicada em DP parapneumônico de grande volume; Gram e culturas positivas;  $\text{pH} < 7,2$ ; líquido pleural turvo ou francamente purulento; e em pacientes com evolução clínica inadequada com o uso exclusivo de antibióticos. Os parâmetros para retirada do dreno são a melhora clínica e radiológica e débito de drenagem < 100 ml/dia para derrames não empiemáticos. No empiema, recomenda-se parada total da drenagem, seguida da confirmação por imagem (USG ou TC) da obliteração total do espaço pleural.<sup>1</sup>

A toracoscopia é preconizada quando a drenagem pleural foi ineficaz, necessitando de uma higiene mais eficaz da cavidade pleural. Sob visão direta é possível desfazer aderências e

desencarcerar o pulmão. Se indicada precocemente, a toracoscopia pode evitar procedimentos mais invasivos. Para fins práticos, é aceito que pacientes com DP parapneumônico ou empiema sem melhora clínico-radiológica após 7 dias da antibioticoterapia e drenagem pleural sejam submetidos a tratamento cirúrgico. A decorticação aberta é um procedimento cada vez mais raro, devido à abordagem precoce com técnicas menos invasivas. A drenagem aberta, sem selo de água, está indicada nos casos de pacientes muito debilitados e com empiemas crônicos (> 30 dias de tratamento). Nos casos em que a cavidade residual é extensa, pode ser indicada ressecção de parte de um ou dois arcos costais, com formação de uma pleurostomia.<sup>1</sup>

### Derrame pleural tuberculoso

Em pacientes jovens, com quadro clínico e análise laboratorial do líquido pleural sugestiva, o tratamento empírico pode ser realizado após tentativa de se afastar outras causas de derrame pleural. O esquema terapêutico é igual ao das demais formas, com uso de 4 drogas combinadas rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol (RHZE) em um mesmo comprimido por 2 meses, seguido de 2 drogas rifampicina + isoniazida (RH) por mais 4 meses.<sup>1</sup>

Normalmente o DP tuberculoso evolui para cura sem sequelas ou com mínimo espessamento pleural. Recomenda-se o monitoramento clínico e radiológico da reabsorção do líquido após um a dois meses do início do tratamento. A manutenção do derrame pleural ou a presença de grandes espessamentos exigem pesquisa de diagnóstico diferencial e possível intervenção cirúrgica precoce.<sup>1</sup>

### Derrame pleural neoplásico

Sendo o derrame pleural neoplásico uma manifestação de doença maligna avançada, o tratamento é considerado paliativo.<sup>1</sup> A sobrevida média é em torno de 4 meses.<sup>10</sup> O objetivo é controlar de forma duradoura o derrame, aliviar os sintomas e reexpandir o pulmão.<sup>1</sup> Derrame pleural assintomático não necessita de intervenção, já os que causam dispneia e não respondem ao tratamento do tumor de base requerem tratamento paliativo direcionado para cavidade pleural.<sup>10</sup>

Toracocentese de alívio é recomendada para derrames pleurais que reacumulam lentamente (mais de um mês), principalmente quando a sobrevida é curta (< 3 meses).<sup>10</sup> A drenagem pleural não é recomendada isoladamente para controle definitivo do derrame maligno, já que a recidiva é elevada se não realizado pleurodese.<sup>1</sup>

A pleurodese consiste na abrasão ou instilação, na cavidade pleural, de substâncias esclerosantes, determinando uma

intensa reação inflamatória aguda das superfícies pleurais. Isto resulta em fibrose e sínfise do espaço pleural, prevenindo a recidiva do DP. A pleurodese química é um dos principais procedimentos no caso de derrames recidivantes em pacientes com sobrevida maior que 3 meses. É contraindicada se não houver melhora da dispneia e reexpansão pulmonar de pelo menos 50% após toracocentese inicial ou drenagem. Dentre os agentes esclerosantes, o talco é um dos mais utilizados, com taxa de sucesso entre 70 e 90%. Em suspensão, é aplicado ambulatorialmente através de um dreno de tórax. Já por aerossol ou polvilhamento, requer anestesia geral e ventilação seletiva, sendo aplicado através de pleuroscopia. Os efeitos adversos mais comuns são febre e dor torácica, durando geralmente 72 horas.<sup>1</sup>

Uma opção terapêutica amplamente difundida é a inserção de cateteres pleurais de longa duração, como o Dreno Pigtail e os cateteres tunelizados. Estes últimos são inseridos na cavidade pleural de forma que uma pequena porção permaneça alocada no subcutâneo.<sup>1</sup> São indicados em casos de obstrução brônquica e encarceramento neoplásico do pulmão, situações em que a pleurodese não costuma apresentar sucesso. Pleurectomia subtotal ou total e decorticação podem controlar derrames malignos refratários a outras abordagens.<sup>10</sup>

O tratamento oncológico, apesar da reduzida eficácia no controle dos sintomas, deve ser mantido.<sup>1</sup> A quimioterapia pode apresentar resposta no linfoma, câncer de mama, câncer de próstata, câncer de ovário, carcinoma de pulmão, pequenas células e tumores de células germinativas. Radioterapia pode ser de ajuda em casos de predomínio de linfonodomegalias mediastinais (ex. linfoma).<sup>10</sup>

### Derrame pleural recidivante não neoplásico

O tratamento do derrame pleural recidivante segue uma linha terapêutica semelhante ao tratamento do derrame neoplásico. Pacientes assintomáticos não necessitam abordagem. A toracocentese de repetição é apropriada para derrames que não reacumulam rapidamente. No geral, caso seja necessária mais de uma vez por mês, outras abordagens devem ser pensadas. A síndrome de reexpansão pulmonar é evitada não retirando mais que 1500 ml de líquido pleural e suspendendo o procedimento em casos de dor torácica ou queda da pressão pleural abaixo de -20 cmH<sub>2</sub>O.<sup>11</sup>

Nos casos de rápido reacúmulo de líquido pleural, a pleurodese se torna uma boa opção terapêutica. Os cateteres tunelizados de longa duração com drenagem externa intermitente também são usados, principalmente quando a pleurodese está contraindicada. Procedimentos mais invasivos dificilmente são necessários.<sup>11</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Pereira CA, Holanda MA. Medicina respiratória. 1. ed. São Paulo: Ed. Atheneu; 2014.
2. Saguil A, Wyrick K, Hallgren J. Diagnostic approach to pleural effusion. *Am Fam Physician*. 2014;90(2):99-104.
3. Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii4-17.
4. Light RW. Clinical practice: pleural effusion. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1971-7.
5. Noriega G. Protocolo diagnóstico del derrame pleural. *Medicine*.

2014;11(67):4035-43.

6. Heffner JE. Diagnostic thoracentesis. UpToDate. 2015 [acesso em: 2017 Jan 02]. Disponível em: [www.uptodate.com/contents/diagnostic-thoracentesis](http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-thoracentesis)

7. Heffner JE. Diagnostic evaluation of a pleural effusion in adults: initial testing. UpToDate. 2015 [acesso em: 2017 Jan 02]. Disponível em: [www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-a-pleural-effusion-in-adults-initial-testing](http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-a-pleural-effusion-in-adults-initial-testing)

8. Gary Lee YC. Diagnostic evaluation of pleural effusion in adults: Additional tests for undetermined etiology. UpToDate. 2015 [acesso em: 2017 Jan 02]. Disponível em: [www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-pleural-effusion-in-adults-additional-tests-for-undetermined-etiology](http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-pleural-effusion-in-adults-additional-tests-for-undetermined-etiology)

9. Stark P. Imaging of pleural effusions in adults. UpToDate. 2015 [acesso em: 2017 Jan 02]. Disponível em: [www.uptodate.com/contents/imaging-of-pleural-effusions-in-adults](http://www.uptodate.com/contents/imaging-of-pleural-effusions-in-adults)

10. Heffner JE. Management of malignant pleural effusions. UpToDate. 2015 [acesso em: 2017 Jan 02]. Disponível em: [www.uptodate.com/contents/management-of-malignant-pleural-effusions](http://www.uptodate.com/contents/management-of-malignant-pleural-effusions)

11. Doelken P. Management of refractory nonmalignant pleural effusions. UpToDate. 2015 [acesso em: 2017 Jan 02]. Disponível em: [www.uptodate.com/contents/management-of-refractory-nonmalignant-pleural-effusions](http://www.uptodate.com/contents/management-of-refractory-nonmalignant-pleural-effusions)

**Como citar:**

Dantas GC, Reis RC. Protocolo de abordagem de derrame pleural. Rev Med UFC. 2018 abr-jun;58(2):67-74.

# Protocolo do Hospital Universitário Walter Cantídio para avaliação de cardiotoxicidade em pacientes submetidos à quimioterapia

## Walter Cantídio University Hospital's protocol for evaluation of cardiotoxicity in patients submitted to chemotherapy

Márcia Beatriz de Jesus Lima<sup>1</sup>. Ana Gardênia Liberato Ponte Farias<sup>2</sup>. Danielle Melo de Leopoldino<sup>3</sup>.

1 Médica residente do Programa de Ecocardiografia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Doutora em Cardiologia, Médica preceptora do Programa de Ecocardiografia pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Mestra em Ciências Médicas, supervisora do Programa de Ecocardiografia pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

O câncer é um problema de saúde pública. Apesar disso, é inegável que novas ferramentas diagnósticas em combinação com novas terapias, regimes de tratamento mais intensivos e melhores cuidados de suporte aumentaram a expectativa de vida dos pacientes portadores dessa enfermidade. Com o aumento da taxa de sobrevivência nesses pacientes, houve um aumento, em paralelo, dos efeitos cardíacos adversos provocados pelas novas terapias. Atualmente, observa-se uma mudança no paradigma em relação ao prognóstico do paciente oncológico, que passa a ser visto como um portador de uma doença crônica. O presente protocolo tem como objetivo reduzir os riscos da cardiotoxicidade do tratamento quimioterápico, bem como disseminar recomendações práticas para a monitorização da função cardiovascular antes, durante e após o tratamento do paciente. Através da realização de ecodopplercardiogramas com *strain* seriados e dosagem de troponina antes e após os ciclos quimioterápicos, os pacientes serão seguidos, conjuntamente, no ambulatório de cardiologia e no serviço de oncologia para avaliação e tomada de decisões clínicas, no intuito de prevenir e oferecer tratamento precoce à cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos, de acordo com fluxograma desenvolvido.

**Palavras-chave:** Câncer. Cardiotoxicidade. Ecocardiografia. Torção mecânica.

### ABSTRACT

Cancer is a public health problem. Despite this, it is undeniable that new diagnostic tools in combination with new therapies, more intensive treatment regimens and better supportive care have increased the life expectancy of patients with this disease. With the increase in the survival rate in these patients, there was a parallel increase in the adverse cardiac effects caused by the new therapies. Currently, there is a change in the paradigm regarding the prognosis of the cancer patient, who is now seen as a carrier of a chronic disease. The present protocol aims to reduce the risks of cardiotoxicity of the chemotherapy treatment, as well as to disseminate practical recommendations for the monitoring of cardiovascular function before, during and after the treatment of the patient. Through the accomplishment of series-based Doppler echocardiograms with strain and troponin dosing before and after the chemotherapy cycles, the patients will be followed together in the cardiology outpatient clinic and the oncology department to evaluate and make clinical decisions in order to prevent and offer treatment to the cardiotoxicity induced by chemotherapy, according to the developed flowchart.

**Keywords:** Cancer. Cardiotoxicity. Echocardiography. Mechanical torsion.

**Autor correspondente:** Márcia Beatriz de Jesus Lima, Rua Waldery Uchoa, 600, Benfica, Fortaleza, Ceará. CEP: 60020-100. Telefone: +55 85 99805-7474. E-mail: marciabiatriz@hotmail.com

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

Recebido em: 02 Feb 2017; Revisado em: 24 Set 2017; Aceito em: 24 Set 2017.

## INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública. Apesar disso, é inegável que novas ferramentas diagnósticas em combinação com novas terapias, regimes de tratamento mais intensivos e melhores cuidados de suporte aumentaram a expectativa de vida dos pacientes portadores dessa enfermidade.<sup>1</sup> Com o aumento da taxa de sobrevida nesses pacientes, houve um aumento, em paralelo, dos efeitos cardíacos adversos provocados pelas novas terapias.<sup>2</sup> Em 1973, Edward Lefrak foi o primeiro a descrever uma forma grave de insuficiência cardíaca irreversível em doentes tratados com antraciclina;<sup>2</sup> desde então, pesquisadores têm buscado soluções para evitar o que mais tarde ficou conhecido como cardiotoxicidade induzida pelos quimioterápicos.

Atualmente, observa-se uma mudança no paradigma em relação ao prognóstico do paciente oncológico, que passa a ser visto como um portador de uma doença crônica, com real possibilidade de, ao longo de sua evolução, apresentar descompensações agudas, como as manifestações cardiovasculares. Nesse novo contexto, mais da metade dos pacientes expostos à antraciclina poderão desenvolver disfunção cardíaca detectável no período compreendido entre 10 e 20 anos, após a quimioterapia; e 5% deles poderão evoluir para insuficiência cardíaca (IC) evidente. Diante de tais estatísticas, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pode não ser suficientemente sensível para identificar a cardiotoxicidade induzida pelos quimioterápicos.<sup>3</sup>

Assim, os pacientes submetidos a tratamento quimioterápico devem ser rastreados de forma diferenciada em relação a sintomas cardiovasculares. História clínica, exame físico, métodos de imagem (como o ecodopplercardiograma) e biomarcadores (como a troponina) são essenciais nesse seguimento.<sup>4</sup>

O presente protocolo tem como objetivo reduzir os riscos da cardiotoxicidade do tratamento quimioterápico, bem como disseminar recomendações práticas para a monitorização da função cardiovascular antes, durante e após o tratamento do paciente.

## DEFINIÇÃO DE CARDIOTOXICIDADE

Nas últimas duas décadas, as definições de cardiotoxicidade nos ensaios clínicos de oncologia são baseadas nas medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Nos Estados Unidos, o Instituto Nacional de Saúde (NIH), seguindo esse padrão, define cardiotoxicidade, classificando-a em graus da seguinte maneira:<sup>3-5</sup>

**Grau I:** redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%;

**Grau II:** redução da FEVE para baixo de 20% do basal ou para baixo do normal (considerado o quadro específico de cada paciente);

**Grau III:** insuficiência cardíaca sintomática.

Outra definição (e uma das mais acuradas) de cardiotoxicidade é a formulada pelo Comitê de Revisão e Avaliação dos Estudos Clínicos de Trastuzumabe,<sup>5</sup> segundo a qual, a cardiotoxicidade associada a quimioterápicos pode apresentar-se como uma das seguintes formas clínicas:

- 1) miocardiopatia com redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), quer seja global, quer, segmentar, acometendo mais gravemente o septo interventricular;
- 2) sintomas associados à IC;
- 3) sinais associados à IC, tais como B3 e/ou taquicardia;
- 4) redução na FEVE, em comparação à basal, de pelo menos 5% (ou de modo que fique inferior a 55% - valor estabelecido como limiar de normalidade), com sinais ou sintomas de IC concomitantes; ou, ainda, redução na FEVE na faixa de pelo menos 10% (ou de modo que fique inferior a 55% - valor estabelecido como limiar de normalidade), sem sinais ou sintomas concomitantes.

Partindo do conceito formulado pelo Comitê, qualquer um dos quatro critérios é suficiente para confirmar o diagnóstico de cardiotoxicidade.

Embora ambos os conceitos apresentados tenham se baseado no método científico para suas respectivas elaborações, ainda não existe um consenso sobre a definição ideal de cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos. A despeito disso, as duas modalidades de definição se revelam servíveis para nortear estudos na área.

Independente da definição inicial adotada, em suas ocorrências, a cardiotoxicidade pode apresentar-se de forma aguda, subaguda ou crônica. A cardiotoxicidade aguda ou subaguda caracteriza-se por alterações súbitas na repolarização ventricular, alterações no intervalo QT, arritmias supraventriculares e ventriculares, síndromes coronarianas agudas, pericardite e miocardite, geralmente observadas desde o início até 14 dias após o término do tratamento.

A cardiotoxicidade crônica, por sua vez, pode ser diferenciada em dois tipos, de acordo com o início dos sintomas clínicos. O primeiro subtipo ocorre dentro do período de um ano, contado do término da quimioterapia; já o segundo, ocorre geralmente após esse um ano do término da quimioterapia.

A manifestação mais típica de cardiotoxicidade crônica é a disfunção ventricular sistólica ou diastólica que pode levar o paciente de insuficiência cardíaca congestiva até morte cardiovascular.<sup>3-5</sup> Nesse contexto, a incidência de disfunção ventricular sintomática ou assintomática nas séries varia entre 5 e 30%, sendo que pacientes com disfunção ventricular prévia, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, associação de quimioterápicos, irradiação mediastinal e suscetibilidade genética apresentam risco mais elevado para esta complicação, como apresentado no Quadro 1.<sup>6</sup>

**Quadro 1.** Fatores de risco relacionados ao potencial efeito cardiotoxígeno.

|  |
|--|
| Idade (<15 anos e >70 anos)  |
| Sexo feminino  |
| Radioterapia prévia  |
| Associação de quimioterápicos  |
| História prévia de doença cardíaca   |
| Diabetes   |
| Obesidade  |
| Susceptibilidade individual à toxicidade do fármaco, que é dose-dependente |
| Raça (negro > branco)  |
| Mutação HFE (hemocromatose)  |

**Fonte:** Kalil R Filho, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FR, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2011;96(2 supl.1):5.

## INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Uma das principais e mais temidas complicações do tratamento quimioterápico é a insuficiência cardíaca (IC).<sup>7</sup> De acordo com diretrizes nacionais e internacionais, tal insuficiência é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender às necessidades metabólicas tissulares.<sup>8,9</sup>

A insuficiência cardíaca também pode ser classificada em estágios evolutivos,<sup>10,11</sup> em cada um dos quais, como a nomenclatura perfeitamente sugere, há um avanço da enfermidade quando comparado à descrição apresentada do nível antecessor:

- Estágio A - inclui pacientes sob risco de desenvolver insuficiência cardíaca, mas ainda sem doença estrutural perceptível e sem sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca.
- Estágio B - pacientes que adquiriram lesão estrutural cardíaca, mas ainda sem sintomas atribuíveis à insuficiência cardíaca.
- Estágio C - pacientes com lesão estrutural cardíaca e sintomas atuais ou progressos de insuficiência cardíaca.
- Estágio D - pacientes com sintomas refratários ao tratamento convencional e que requerem intervenções especializadas ou cuidados paliativos.

A IC pode, ainda, ser categorizada, com base na intensidade de sintomas, em 4 classes propostas pela *New York Heart*

*Association*. Esta classificação possui caráter funcional, como se vê a seguir:<sup>12</sup>

Classe I - ausência de sintomas (dispneia) durante atividades cotidianas.

Classe II - sintomas desencadeados por atividades cotidianas.

Classe III - sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços.

Classe IV - sintomas em repouso.

## FÁRMACOS ENVOLVIDOS E FISIOPATOLOGIA

A cardiotoxicidade crônica é o foco deste protocolo, que, desde as linhas iniciais, advoga que a detecção precoce da enfermidade, associada à instituição de medidas clínicas adequadas, constitui medida suficientemente capaz de mudar o prognóstico acerca da patologia, o que, inegavelmente, contribuiria para a melhoria da sobrevida dos pacientes.

Quando observada na modalidade crônica, a cardiotoxicidade se divide em dois subgrupos, cuja análise se faz necessária. Primeiro, o tipo I resulta do uso de agentes antracíclicos, capazes de causar uma toxicidade “dose dependente”; nele, o dano celular ocorre devido a fatores genéticos individuais, bem como a uma lesão mitocondrial ou à formação de radicais livres de oxigênio, que podem exacerbar uma disfunção cardíaca pré-existente ou, a depender do paciente analisado, desencadear uma disfunção cardíaca. Essa lesão resulta em morte celular, o que acarreta um dano irreversível.

O tipo II resulta do uso de inibidores da tirosina-quinase e do trastuzumabe. O dano celular, nesse caso, ocorre por alterações transitórias nos elementos contráteis dos miócitos e a recuperação da função cardíaca é frequentemente vista após a interrupção do tratamento<sup>1</sup>, como demonstrado na Tabela 1.

Classicamente, estão bem definidos os efeitos tóxicos para os miócitos de fármacos do grupo das antraciclina (cardiotoxicidade tipo I), que foi o primeiro estudado, sendo, por isso, arquétipo de cardiotoxicidade, embora sejam as antraciclina muito utilizadas em vários tipos de neoplasias.<sup>13</sup> A cardiotoxicidade das antraciclina (doxorubicina, epirrubicina e idarrubicina) caracteriza-se por queda na fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ela ocorre entre 5% e 25% dos casos, inicia-se nas primeiras doses e está relacionada à dose cumulativa, especialmente àquelas superiores a 400 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea, como demonstrado na Tabela 2.

Em tal dosagem, observa-se dano permanente miocárdico, caracterizado por apoptose dos miócitos, a qual resulta em fibrose e perda da função cardíaca.<sup>14</sup> A toxicidade relacionada à ciclofosfamida, também considerada tipo I, geralmente é aguda ou subaguda, tem relação com a dose e é irreversível, na maioria dos casos. A ciclofosfamida e a ifosfamida estão relacionadas à disfunção ventricular entre 10% e 20% dos casos.<sup>15</sup>

**Tabela 1.** Tipos de cardiotoxicidade crônica.

|  | Tipo I  | Tipo II  |
|--|---|--|
| Agente característico  | Doxorrubicina   | Trastuzumabe   |
| Curso clínico e resposta típica a terapia antirremodelamento (beta-bloqueadores, IECA) | Pode estabilizar, mas os danos subjacentes parecem ser permanentes e irreversíveis; recorrência em meses ou anos pode estar relacionada ao estresse cardíaco sequencial | Alta probabilidade de recuperação (perto do estado cardíaco basal) em 2-4 meses depois da interrupção (reversível) |
| Dose efeito  | Cumulativa, dose relacionada  | Não relacionada à dose   |
| Efeitos da reintrodução  | Alta probabilidade de disfunção recorrente que é progressiva; pode resultar em insuficiência cardíaca intratável ou morte   | Cada vez mais evidências para a segurança relativa da reintrodução (dados adicionais são necessários)              |
| Ultraestrutura   | Vacúolos; desarranjo miofibrilar; necrose   | Nenhuma anormalidade ultraestrutural aparente (embora não completamente estudado)                                  |

**Fonte:** Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):913.

**Tabela 2.** Principais agentes quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer e a incidência de cardiotoxicidade (redução da fração de ejeção e/ou insuficiência cardíaca).

| Agente quimioterápico  | Incidência (%) de disfunção ventricular ou insuficiência cardíaca | Frequência de uso |
|--|---|-------------------|
| Antraciclinas (doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina)      | 5% a 35% dos casos (dose acima de 400 mg/m <sup>2</sup> )         | ++++              |
| Agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida)               | 2% a 10% dos casos  | +++               |
| Agentes antimicrotúbulos (docetaxel, paclitaxel)               | 2% a 10% dos casos  | +++               |
| <b>Anticorpos monoclonais e inibidores da tirosina-quinase</b> |   |                   |
| Trastuzumabe   | 2% a 28% dos casos  | ++                |
| Bevacizumabe   | 2% a 10% dos casos  | ++                |
| Sunitinibe   | 3% a 10% dos casos  | ++                |

**Fonte:** Kalil R Filho, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FR, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 supl.1):4.

O segundo grupo em importância como causa de toxicidade tem como representantes o trastuzumabe e o bevacizumabe (cardiotoxicidade tipo II). O trastuzumabe causa disfunção ventricular em até 28% dos casos. Com essa droga, ocorre disfunção transitória reversível dos miócitos sem que haja relação com a dose, resultando em melhor prognóstico.<sup>16</sup> O sunitinibe e o bevacizumabe, quando observados, determinam cardiotoxicidade em 3% a 12% dos casos.<sup>3</sup>

Merece destaque a constatação pela dosagem de biomarcadores como troponina, em que a agressão miocárdica com os

diferentes quimioterápicos ocorre precocemente e com maior frequência do que aquela reportada pela análise de fração de ejeção reduzida, sinalizando a ocorrência de cardiotoxicidade.

## ECOCARDIOGRAFIA E BIOMARCADORES

Os métodos utilizados para o diagnóstico da cardiotoxicidade são baseados, principalmente, na queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). A fração de ejeção é comumente aceita como medida da função sistólica cardíaca e é aceita como indicador de prognóstico em paciente com

insuficiência cardíaca.<sup>1,17</sup> Classicamente, a toxicidade induzida por quimioterápicos é definida por uma queda na fração de ejeção, mas, mesmo em indivíduos saudáveis, a FEVE sofre uma grande variação; então, a FEVE indicativa de dano ventricular só pode ser apropriadamente definida quando comparações são feitas entre um estudo basal do paciente e exames subsequentes. Embora uma queda acentuada na fração de ejeção durante ou após o tratamento de quimioterapia esteja associado com insuficiência cardíaca sintomática, existe uma considerável discussão sobre qual grau de queda na fração de ejeção constitui cardiotoxicidade.<sup>10</sup>

Vários métodos de imagem podem ser utilizados no seguimento clínico desses pacientes, como a ressonância nuclear magnética e a ventriculografia radioisotópica; porém, a ecocardiografia tem sido preferencial nesse seguimento, por ser um método de imagem não invasivo e que, por essa razão, não expõe o paciente à radiação ionizante. Tal exame, quando comparado aos demais no aspecto custo-benefício, apresenta vantagens em razão de poder ser repetido sem grandes ônus, se necessário, sendo, por isso, amplamente difundido e facilmente reproduzível; além de fornecer informações adicionais sobre as valvas e a função diastólica ventricular.<sup>18</sup>

Apesar do uso e da ampla aceitação da FEVE como medida de cardiotoxicidade, existem evidências crescentes indicando que a fração de ejeção não é um marcador sensível de injúria miocárdica. A hipótese é de que mudanças na fração de ejeção só ocorrem tardiamente no processo patológico, depois que os mecanismos compensatórios, como a reserva contrátil miocárdica e outras vias, estão esgotados.<sup>18</sup> Outrossim, um dos desafios chave na monitorização da cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos encontra-se na população que, apesar da queda na FEVE, permanece dentro da faixa de normalidade de tal parâmetro. Por essas razões, existe o interesse de encontrar outros parâmetros ecocardiográficos e até mesmo biomarcadores que possam detectar uma disfunção miocárdica subclínica precedendo a queda da FEVE para uma faixa considerada anormal, se comparada às referências atuais.<sup>19</sup>

Nesse cenário, surgiram as pesquisas envolvendo outros parâmetros ecocardiográficos (análise da função diastólica e o *strain/strain rate*) e os biomarcadores (troponina, peptídeo atrial natriurético (BNP), proteína C reativa (PCR) e interleucina-ST2).<sup>20</sup>

Os parâmetros diastólicos têm demonstrado ser marcadores alternativos mais sensíveis que a FEVE para detectar disfunção cardíaca sutil em muitas patologias, particularmente na isquemia.<sup>19</sup> Alguns estudos recentes reportam variações nesses parâmetros, como na relação E/A, E/e' e no índice de performance miocárdico ao comparar indivíduos normais e adultos em tratamento com antracíclicos.<sup>21</sup>

Contudo, essas variações nos parâmetros diastólicos estão, na maior parte das vezes, dentro do intervalo considerado normal e apresentaram uma correlação pobre entre as anormalidades diastólicas pós-quimioterapia e a redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.<sup>22</sup> O valor das

anormalidades diastólicas em prever o desenvolvimento de disfunção sistólica ventricular em 3 meses foi sugerido em três pequenos estudos,<sup>23-26</sup> entretanto, nenhum desses estudos demonstrou conclusivamente o valor prognóstico dos parâmetros diastólicos em prever a cardiotoxicidade tardia. Assim, o papel dos parâmetros diastólicos no diagnóstico de cardiotoxicidade permanece controverso.<sup>10,27</sup>

Novas técnicas ecocardiográficas, como o Doppler tecidual, a análise da deformação tecidual (*strain* e *strain rate*) e variantes, têm sido agregadas, fornecendo subsídios para detecção precoce da disfunção ventricular esquerda em pacientes tratados com quimioterapia.

A análise do Doppler tecidual (DTI) mostrou-se menos sensível às alterações de pré-carga e à frequência cardíaca, em comparação aos parâmetros diastólicos e, por isso, estudos demonstraram sua utilidade, incluindo a medida da velocidade sistólica endocárdica (onda S') e a taxa de deformação miocárdica, na detecção precoce de cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina e pelo trastuzumabe, precedendo a queda da FEVE em 3 meses, no grupo com cardiotoxicidade.<sup>28,29</sup>

Ainda nesse contexto, *strain* e *strain rate* são índices ecocardiográficos de deformação miocárdica regional e global. O *strain* é definido como a mudança fracional no comprimento de um segmento do miocárdio em relação ao comprimento na diástole final e é normalmente expresso em porcentagem (%). Por convenção, um valor positivo do *strain* reflete o alongamento do item analisado quando comparado ao seu tamanho original; enquanto um valor negativo está relacionado ao encurtamento do tamanho do objeto.<sup>30,31</sup> *Strain* e *strain rate* interrelacionam-se pela derivação temporal da mesma forma que a velocidade e a distância.<sup>31</sup>

O *strain* (deformação) do ventrículo esquerdo pode ser avaliado pelo Doppler tecidual (DTI). Esta técnica, entretanto, é limitada à direção do feixe de ultrassom e, normalmente, é realizada apenas na direção longitudinal ou, em poucos segmentos selecionados, nas direções radial ou circunferencial. O método é demorado, sofre influência do ângulo, tem alta variabilidade intra e interobservador, além de requerer protocolos de imagem específicos. Isso tem limitado o seu uso na prática clínica, apesar de ainda utilizado em estudos de investigação.<sup>32</sup>

Para eliminar o problema da dependência de ângulo na análise do *strain* pelo Doppler tecidual, foi desenvolvida a técnica de aferição do *strain* baseada no rastreamento de pontos (*speckle tracking*) pela ecocardiografia bidimensional (2D).<sup>33</sup> Nela, marcadores acústicos naturais, denominados *speckles* (os pontos brancos visualizados nas imagens em escala de cinza na ecocardiografia bidimensional), representam padrões específicos do tecido no miocárdico – como uma impressão digital daquele segmento. O software de análise do *speckle tracking* pelo eco 2D identifica os *speckles* (pontos com características únicas) e rastreia os seus movimentos em todas as direções, sendo o *strain* (deformação do miocárdio) avaliado com base na comparação dos padrões, quadro a quadro.<sup>34</sup>

O *strain* é calculado para cada segmento do ventrículo esquerdo como a média relativa da deformação entre dois pontos ao longo das direções pré-definidas do sistema de coordenadas do coração: direções circunferencial, longitudinal e radial.<sup>9</sup> Valores normais para o *strain* longitudinal estão na faixa entre -18 e -22%, diferindo ligeiramente dos algoritmos de análise do *speckle tracking* dos diferentes fabricantes.<sup>35,36</sup> O *strain* e o *strain rate* podem ser avaliados em cada região do ventrículo estudado (*strain* regional) e a média destes valores passa a representar o *strain* global, o que reflete a função global ventricular.<sup>37</sup>

A deformação miocárdica (*strain*) e a taxa de deformação miocárdica (*strain rate*) oferecem uma abordagem, aparentemente, mais sensível que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo para mensurar cardiotoxicidade. Essas medidas podem fornecer uma avaliação multidimensional da mecânica miocárdica (longitudinal, radial e circunferencial), com a vantagem adicional de ser capaz de detectar movimentos anormais, sutis, da função regional da parede ventricular, o que não leva à diminuição global da FEVE.<sup>38,39</sup>

Enquanto alguns estudos reportam à queda no *strain* radial e circunferencial, a maioria dos estudos agora reportam exclusivamente ao *strain* longitudinal devido à significativa variabilidade vista nos outros tipos de *strain*, principalmente no *strain* radial.<sup>9</sup>

Uma revisão sistemática publicada em 2014 revisou vários pequenos estudos clínicos para analisar a utilidade do *strain* no cenário da cardiotoxicidade. Nessa revisão, dados relativos a 1504 pacientes foram revisados e demonstraram que, em todos os estudos, a queda do *strain* foi preditiva de cardiomiopatia induzida por quimioterápicos.<sup>40</sup> O parâmetro mais eficiente em demonstrar o declínio na FEVE ou a insuficiência cardíaca foi, durante a análise, a queda de 10 a 15% no *strain* global longitudinal (*speckle tracking*). Tanto o *strain* global radial quanto o circunferencial também mostraram-se consistentemente anormais nesses pacientes, embora menos eficientes em demonstrar desfechos cardíacos.<sup>25</sup>

Em relação ao valor prognóstico dos índices de deformação miocárdicos, os dados permanecem limitados e o tempo de seguimento desses pacientes permanece incerto, uma vez que os efeitos tóxicos dos quimioterápicos são de longo prazo.<sup>41-43</sup>

As troponinas I e T são proteínas regulatórias cardíacas que controlam a interação actina-miosina mediada pelo cálcio. A troponina I é um marcador de injúria miocárdica, com liberação proporcional à extensão do dano cardíaco.<sup>44</sup>

A despeito de classicamente ser utilizada para avaliação de dano miocárdico secundário a isquemia, já foi demonstrado em vários estudos que a elevação da troponina em pacientes submetidos à quimioterapia não está relacionada à injúria isquêmica, mostrando a correlação do marcador com dano ao cardiomiócito produzido pelas drogas. A troponina pode permanecer persistentemente elevada até um mês após o término da quimioterapia.<sup>45</sup>

Um estudo realizado por Cardinale e colaboradores mostrou que um terço dos pacientes que receberam altas doses de

quimioterapia apresentaram elevação de troponina em algum ponto durante o tratamento. Tal elevação mostrou-se como um preditor confiável de subsequente disfunção cardíaca persistente no seguimento de 7 meses, julgando-se pela queda na FEVE.<sup>26</sup>

Em outro estudo do mesmo autor, novamente a elevação da troponina foi associada a uma incidência maior de eventos cardíacos em um seguimento médio de 20 meses. A incidência de eventos cardíacos foi particularmente alta no grupo com elevação persistente da troponina, até 1 mês após a quimioterapia.<sup>25</sup>

Outros estudiosos, Sawaya e colaboradores, também investigaram o papel da combinação entre troponina ultrasensível e do GLS < -19% como fatores preditivos para subsequente queda da fração de ejeção e insuficiência cardíaca com resultados positivos.<sup>7</sup>

Biomarcadores alternativos foram analisados nesse contexto, incluindo BNP, proteína C reativa e interleucina ST2, porém mostraram resultados conflitantes, não sendo, até o momento, considerados marcadores confiáveis para prever a lesão miocárdica causada por quimioterápicos.<sup>7,27-29</sup>

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO PRECOCE

A prevenção da insuficiência cardíaca secundária à quimioterapia pode, teoricamente, ser conseguida através de medidas preventivas primárias em todos os pacientes submetidos à quimioterapia ou, alternativamente, por meio da identificação precoce e da intervenção terapêutica em pacientes que são de risco ou estão em uma fase precoce reversível do processo da doença.<sup>5</sup>

Avaliando a prevenção primária, mudanças na administração da quimioterapia, no que diz respeito à droga, dose e método de administração, têm sido estudados. Existem evidências que demonstram uma menor cardiotoxicidade com o uso da formulação lipossomal dos antracíclicos, o que parece evitar a difusão do agente cardiotoxígeno através da parede dos vasos cardíacos, enquanto continua a permitir a penetração através da vasculatura neoplásica anormal. A administração dos antracíclicos em doses divididas, ao invés de bolus, também tem demonstrado reduzir a cardiotoxicidade, sem comprometer a eficácia da droga.<sup>10,44-48</sup>

A utilização de terapias cardioprotetoras adicionais também tem sido investigada. O dexrazoxane tem uma ação cardioprotetora: esta droga atua no metabolismo oxidativo por ação quelante ao íon ferro, impedindo a ação direta dos antracíclicos nas organelas intracelulares do cardiomiócito, a fim de inibir a produção e liberação de radicais livres responsáveis pelos mecanismos de apoptose celular.<sup>8</sup>

Uma revisão publicada no Cochrane mostrou que o dexrazoxane parece ser eficaz na redução da cardiotoxicidade resultante da terapia com antracíclicos. Houve alguma preocupação em relação ao potencial risco de aumento de malignidades secundárias, assim como uma possível diminuição na taxa de resposta ao tratamento em doentes que utilizaram o cardioprotetor. No entanto, a meta-análise não

demonstrou diferença significativa na taxa de resposta ou sobrevida global neste grupo de tratamento.<sup>46</sup>

O uso da terapêutica padrão para insuficiência cardíaca (inibidores da enzima da conversão da angiotensina, beta bloqueadores e estatinas) na prevenção primária da cardiotoxicidade induzida por quimioterapia também tem sido avaliado: os estudos realizados sugerem uma tendência cardioprotetora dessas drogas, mas não foram alcançados resultados significantes. O tempo de seguimento desses ensaios foi curto, durando 6 meses ou menos; assim, o papel potencialmente cardioprotetor dessas drogas na prevenção da toxicidade cardíaca a longo prazo ainda não foi demonstrado.<sup>10,49</sup>

Por outro lado, os pacientes com disfunção de ventrículo esquerdo, estabelecida secundária à quimioterapia, são classificados como estágio B de insuficiência cardíaca pela classificação proposta pela American College of Cardiology

(ACC)/American Heart Association (AHA) e, portanto, deve ser iniciada a terapêutica padrão no tratamento da insuficiência cardíaca em tais casos.

Como discutido ao longo deste documento, os novos métodos de detecção precoce de disfunção do ventrículo esquerdo são interessantes para orientar o início da terapia adequada o mais cedo possível. Vários autores demonstraram que a queda na fração de ejeção, a diminuição do *strain* longitudinal global e a elevação das troponinas, quando guiaram o início precoce do tratamento da disfunção cardíaca, ajudaram na reversão da disfunção e evitaram o remodelamento das dimensões finais do ventrículo esquerdo.<sup>47-49</sup>

Com base na revisão exposta nesse documento segue abaixo o protocolo clínico para avaliação da cardiotoxicidade em pacientes submetidos à quimioterapia proposto pelo serviço de ecocardiografia do Hospital Universitário Walter Cantídio.

### Protocolo cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos

Admissão no protocolo: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Data do diagnóstico: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Esquema quimioterápico: \_\_\_\_\_

Radioterapia: ( ) Sim ( ) Não

ECG - Sempre calcular QTc

ECO 2D:

| Tempo    | FE (%) | GLS (%) |
|----------|--------|---------|
| Pré - QT |        |         |
| 03 meses |        |         |
| 06 meses |        |         |
| 09 meses |        |         |
| 12 meses |        |         |

**\*\*Na impossibilidade de realização do *strain* global longitudinal (GLS) – especificar**

Troponina:

| Ciclo QT | 24h | Antes do próximo ciclo |
|----------|-----|------------------------|
| 1º ciclo |     |                        |
| 2º ciclo |     |                        |
| 3º ciclo |     |                        |
| 4º ciclo |     |                        |
| 5º ciclo |     |                        |

**Conduta:**

1. Paciente previamente hipertenso:

- Assegurar que entre os anti-hipertensivos estejam inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e beta bloqueadores (BB) se necessário.

2. Paciente com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) &gt; 55%:

- Seguimento habitual com retorno ao cardiologista após a realização dos ecocardiogramas com *strain* previsto pelo protocolo.

3. Paciente com FEVE ≤ 55% e assintomático:

- Avaliar riscos e benefícios na escolha do esquema quimioterápico.
- Sem tratamento para disfunção ventricular: iniciar BB e IECA/BRA.
- Em tratamento para disfunção ventricular: manter tratamento e assegurar uso de BB e IECA/BRA.
- Consulta cardiológica mensal até o término da quimioterapia.

3.1. Após o término da quimioterapia:

- Se FEVE > 55%: seguimento habitual.
- Se FEVE < 55%: reavaliação a cada trimestre, no primeiro ano; a cada semestre, no segundo ano e anual, a partir do terceiro ano.

4. Alteração de troponina e/ou eco *strain* durante quimioterapia:

- Realizar eco *strain* e iniciar IECA/BRA associando, se necessário, doses mínimas de BB.
- Repetir troponina e eco *strain* em 4 semanas:
  - ✓ Se normalizou: continua quimioterapia e mantém medicações iniciadas.
  - ✓ Se não houve normalização: associar BB, repetir em 4 semanas troponina e eco *strain*.
  - ❖ Se normalizou: continua quimioterapia e mantém medicações iniciadas.
  - ❖ Se não houve normalização: otimizar medicações.
- **Se houver queda no *strain* global longitudinal (GLS) entre 10-15% do valor basal: discutir com oncologista sobre a manutenção/adaptação do esquema quimioterápico.**

5. Queda da FEVE durante a quimioterapia:

5.1. Queda FEVE < 10% do valor basal e paciente assintomático:

- Iniciar IECA/BRA e BB.
- Dosagem quinzenal de troponina.
- Repetir eco *strain* em 4 semanas:
  - ✓ Manutenção da FEVE ou melhora: prosseguir quimioterapia e seguimento cardiológico mensal.
- Discutir com oncologista sobre a manutenção/adaptação do esquema quimioterápico.

5.2. Queda da FEVE > 10% do valor basal, ou FEVE após o início da quimioterapia < 45%, ou paciente sintomático:

- Iniciar ou otimizar tratamento com IECA/BRA e BB.
- Dosagem quinzenal de troponina.
- Repetir eco *strain* em 2 semanas.
- Discutir com oncologista sobre a manutenção/adaptação do esquema quimioterápico.

5.3. Após 2 semanas:

- FEVE > 45%:
  - ✓ Manter tratamento para disfunção.
  - ✓ Manter quimioterapia.
  - ✓ Reavaliar em 2 semanas.
- FEVE < 45% e assintomático:
  - ✓ Prosseguir tratamento para disfunção.
  - ✓ Discutir com oncologista sobre a manutenção/adaptação do esquema quimioterápico.
  - ✓ Reavaliar em 2 semanas.
- Queda da FEVE ou paciente sintomático:
  - ✓ Manter tratamento para disfunção.
  - ✓ Discutir com oncologista sobre a manutenção/adaptação do esquema quimioterápico.

5.4. Seguimento após 2 semanas de reavaliação da quimioterapia:

- Melhora ou manutenção da FEVE:
  - ✓ Reavaliar em 4 semanas e manter otimização para disfunção.
- Piora da FEVE:
  - ✓ Otimizar medicação e discutir com oncologista sobre a manutenção/adaptação do esquema quimioterápico.
  - ✓ Reavaliar em 2 semanas.
  - ✓ Se paciente em classe funcional IV (NYHA) → internação hospitalar.

## REFERÊNCIAS

1. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: role of imaging. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014;16(4):296.
2. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer.* 1973;32(2):302-14.
3. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2 supl 1):1-52.
4. Rocha RM, Schneider RS, Moreira I. Cardio-oncologia – onde estamos? *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto.* 2013;12(Supl 1):93-9.
5. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(1):14-25.
6. O'Hare M, Murphy K, Mookadam F, Sharma A, Lee H. Cardio-oncology part I: chemotherapy and cardiovascular toxicity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(5):511-8.
7. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):596-603.
8. Cypriano AS. Diretriz assistencial para avaliação cardiológica do paciente oncológico [Internet]. São Paulo: Albert Einstein; 2015 [acesso em: 20 abr 2016]. Disponível em: <https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwju2OuD5MTTAhWDi5AKHTwAAAssQFggmMAA&url=https%3A%2F%2Fpubdiretrizes.einstein.br%2Fdownload.aspx%3FID%3D%257B85EEDD74-7D3F-41E1-BBDA-3BB811151155%257D&usq=AFQjCNGJGm45laGufX631XW7DG16cwTOT A&cad=rja>
9. Almeida AL, Gjesdal O, Mewton N, Choi EY, Teixeira-Tura G, Yoneyama K, et al. Speckle-Tracking para Ecocardiografia bidimensional – aplicações clínicas. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2013;26(1):38-49.
10. O'Hare M, Murphy K, Mookadam F, Sharma A, Lee H. Cardio-oncology part II: the monitoring, prevention, detection and treatment of chemotherapeutic cardiac toxicity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(5):519-27.
11. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(5):688-95.
12. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 supl 1):1-71.
13. Sengupta PP, Northfelt DW, Gentile F, Zamorano JL, Khandheria BK. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(2):197-203.
14. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol.* 2010;144(1):3-15.
15. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-47.
16. Wells QS, Lenihan DJ. Reversibility of left ventricular dysfunction resulting from chemotherapy: can this be expected? *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):140-8.
17. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(4):736-42.
18. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, Wallace S, Valdivieso M, Legha SS, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving adriamycin. *J Clin Oncol.* 1984;2(2):112-17.
19. Moller JE, Pellikka PA, Hillis GS, Oh JK. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;114(5):438-44.
20. Mitani I, Jain D, Joska TM, Burtness B, Zaret BL. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *J Nucl Cardiol.* 2003;10(2):132-9.
21. Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart.* 2004;90(10):1214-16.
22. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Hemberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):141-6.
23. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(1):62-9.
24. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3910-6.
25. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749-54.
26. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):517-22.
27. Dugaard G, Lassen U, Bie P, Pedersen EB, Jensen KT, Abildgaard U, et al. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(1):87-93.
28. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of

myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol* 2008;97(5):318-26.

29. Lenihan DJ, Massey MR, Baysinger KB, Adorno CL, Warneke CL, Steinert D, et al. Superior detection of cardiotoxicity during chemotherapy using biomarkers. *J Card Fail*. 2007;13(6 Supl 2)):S151.

30. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res*. 1973;33(2):233-43.

31. Rademakers FE, Rogers WJ, Guier WH, Hutchins GM, Siu CO, Weisfeldt ML, et al. Relation of regional cross-fiber shortening to wall thickening in the intact heart. Three-dimensional strain analysis by nmr tagging. *Circulation*. 1994;89(3):1174-82.

32. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;112(20):3149-56.

33. Ishizu T, Seo Y, Enomoto Y, Sugimori H, Yamamoto M, Machino T, et al. Experimental validation of left ventricular transmural strain gradient with echocardiographic two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(4):377-85.

34. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, et al. Two-dimensional strain—a doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: Validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1247-53.

35. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain. *Circ J*. 2012;76(11):2623-32.

36. Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(5):417-21.

37. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: A novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(6):630-3.

38. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'Hooge J, Paridaens R, Voigt JU. Detection and monitoring of cardiotoxicity—what does modern cardiology offer? *Support Care Cancer*. 2008;16(5):437-45.

39. Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, D'Hooge J, Weidemann F, Rademakers F, et al. Can natural strain and strain rate quantify

regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27(8):1087-97.

40. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 pt A):2751-68.

41. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1215-21.

42. Sá MP, Gomes RA, Silva NP, Sá MV, Calado I Filho. Cardiotoxicidade e Quimioterapia. *Rev Bras Clin Med*. 2009;7:326-30.

43. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):e247-346.

44. Rivera E. Liposomal anthracyclines in metastatic breast cancer: clinical update. *Oncologist*. 2003;8(Supl 2):3-9.

45. Gabizon AA. Stealth liposomes and tumor targeting: one step further in the quest for the magic bullet. *Clin Cancer Res*. 2001;7(2):223-5.

46. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16(2):CD003917.

47. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-20.

48. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81.

49. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH, et al. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(3):324-31.

#### Como citar:

Lima MB, Farias AG, Leopoldino DM. Protocolo do Hospital Universitário Walter Cantídio para avaliação de cardiotoxicidade em pacientes submetidos à quimioterapia. *Rev Med UFC*. 2018 abr-jun;58(2):75-85.

## DIRETRIZES PARA AUTORES

### Orientações gerais

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\*Modelo de Carta de Apresentação:

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

Ao Prof. Francisco Herlânio Costa Carvalho

Editor da Revista de Medicina da UFC

**Data:**

**Título:**

**Tipo de manuscrito:**

**Autor Correspondente:**

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

**Coautores:**

Prezado Editor,

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

O autor e todos os coautores declaram que,

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

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

(III) Não há conflitos de interesse;

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

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

Atenciosamente,

{AssinaturaAutor}

---

{ NomeAutor }

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

a) Manuscritos que foram rejeitados;

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

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

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

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

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

## **CUSTOS DE PUBLICAÇÃO**

Não haverá custos de publicação.

## IDIOMAS

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

## PREPARO E ESTRUTURA DOS MANUSCRITOS

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

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

O manuscrito deve conter a seguinte estrutura:

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

### Página de rosto

Na página de rosto devem constar:

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

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

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

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

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

### Texto

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

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

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

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

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

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

### Agradecimentos

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

### Referências

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

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

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

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

### **Exemplos:**

#### *Formato impresso*

- Artigos em revistas

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

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

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

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

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

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

- Livro

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

- Capítulos de livro

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

#### *Formato eletrônico*

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

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

- Monograph on the Internet or e-book

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

#### Tabelas e Figuras

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

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

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

#### **Condições para submissão**

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

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

## **Declaração de Direito Autoral**

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

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

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

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

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

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

### **Política de Privacidade**

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

### **Creative Commons**

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