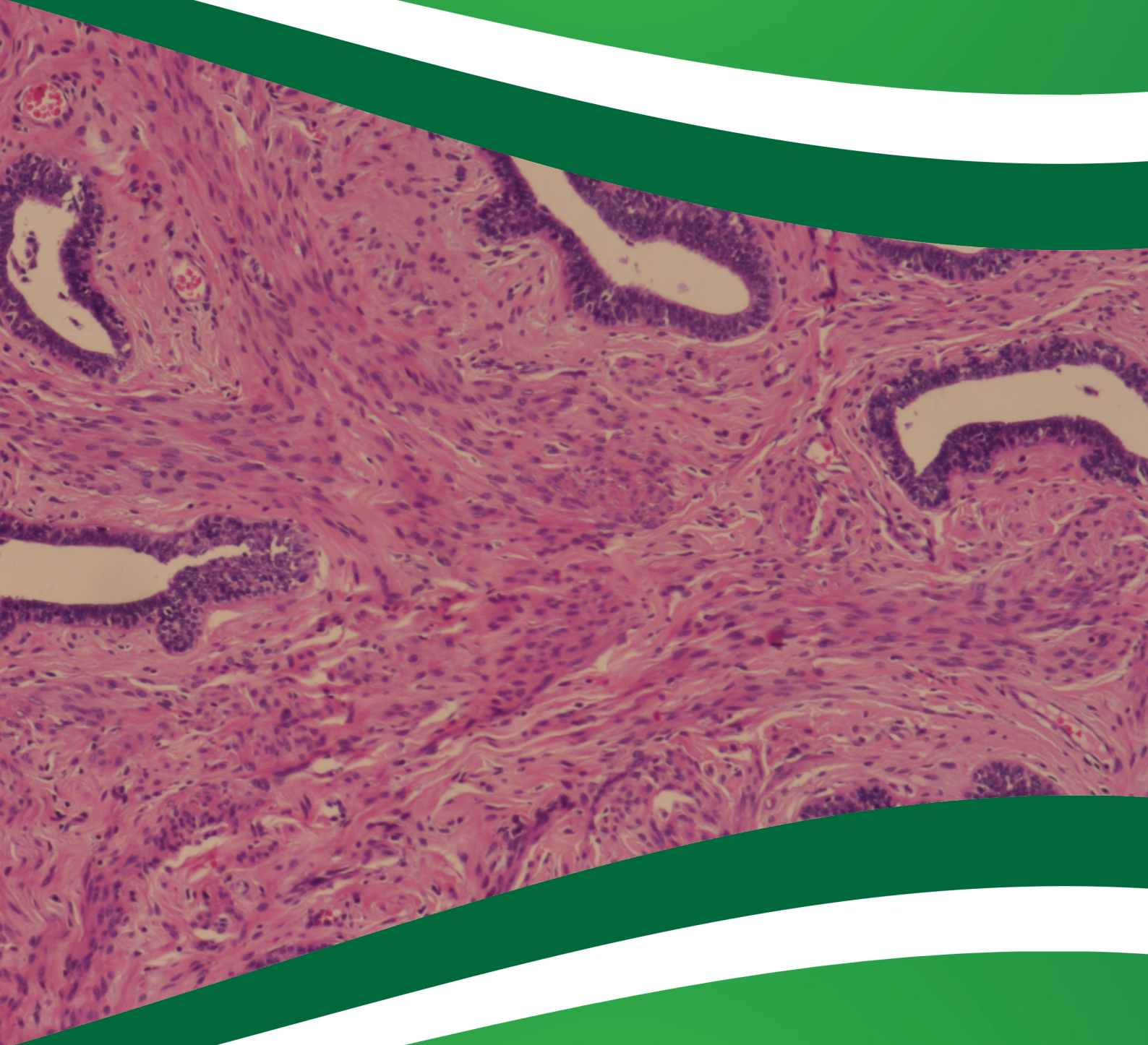


# —R M—

REVISTA DE MEDICINA DA UFC



ISSN 2447-6595 (eletrônico)

Universidade Federal do Ceará

volume 59 - número 3 - julho/setembro 2019

ISSN 2447-6595 (eletrônico)

volume 59 - número 3 - julho/setembro 2019

**RM**

**REVISTA DE MEDICINA DA UFC**

Rev Med UFC	Fortaleza	v.59	n.3	p.6-97	jul.-set.2019
-------------	-----------	------	-----	--------	---------------

## Copyright

© 2019 UFC

ISSN: 2447-6595 (eletrônico)

---

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

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

Seu título abreviado é Rev Med UFC.

---

### CORRESPONDÊNCIA

Revista de Medicina da UFC

Gerência de Ensino e Pesquisa dos HUs (UFC)

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

Bloco dos ambulatórios (ilhas) - Andar superior

Fortaleza - Ceará - CEP: 60430-270

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

### COPYRIGHT E FOTOCÓPIA

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

#### INDEXAÇÃO



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

Revista de Medicina da UFC / Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. – vol. 59, n. 3 (jul./set. 2019) - Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, 2019- .  
v.

Trimestral.

Início: 1961.

Suspensa, 2002-2013.

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

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

Descrição baseada em: vol. 59, n. 3 (jul./set. 2019).

ISSN 2447-6595 (eletrônico)

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

**Editores Chefes**

Francisco Herlânio Costa Carvalho, UFC, Brasil

Renan Magalhães Montenegro Junior, UFC, Brasil

**Editores Associados**

Marcelo Alcântara Holanda, UFC, Brasil

Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza, UFC, Brasil

**Corpo Editorial**

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

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

**Secretaria Editorial**

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

**Normalização**

Francisca Roseli de Alcântara Madeiro, EBSEH, Brasil

**Layout e Diagramação**

Francisco Iago Xavier America, EBSEH, Brasil



## Artigos Originais

- Ocorrência de hiperóxia em unidade de terapia intensiva adulto de um hospital universitário do nordeste do Brasil ..... 06  
 Occurrence of hyperoxia in an adult intensive care unit of a university hospital in northeastern Brazil  
*Lara Silva Aguiar, Beatriz Amorim Beltrão, Natalia Linhares Ponte Aragão, Vitor Nogueira Araújo, Antônio Brazil Viana Júnior, João Gabriel Ávila Gomes, Arnaldo Aires Peixoto Junior.*
- Mental disorders and obstetric diseases in high risk gestations ..... 11  
 Transtornos mentais e patologias obstétricas em gestantes de alto risco  
*Denyse Sales Veloso Albuquerque, Eugênio de Moura Campos, João Paulo Lima Santos, João Paulo de Oliveira Rodrigues, Isadora Wanderley Araujo, Ilana Leila Barbosa de Lima, Igor Emanuel Vasconcelos e Martins Gomes.*
- Síndrome de Burnout em médicos residentes ..... 20  
 Burnout syndrome in resident physicians  
*Natália Martins Falcão, Eugênio de Moura Campos, Dafne de Albuquerque Simão, Nathália Silva Sena, Mônica Taynara Muniz Ferreira.*
- Rectal distention increases the frequency and duration of transient lower esophageal sphincter relaxations in anesthetized dogs - a putative rectoesophageal reflex ..... 24  
 Distensão retal aumenta a duração do relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior em animais anestesiados - reflexo reto-esofágico  
*Jose Ronaldo Vasconcelos Graça, Jose Ricardo Cunha Neves, Sidney Wendell Goiana da Silva, Willy Okoba.*
- Prevalence and factors associated with the generalized anxiety disorder among people living with HIV/AIDS in Brazilian outpatient clinics ..... 32  
 Prevalência e fatores associados a transtorno de ansiedade generalizado entre pessoas vivendo com HIV/AIDS em serviços ambulatoriais brasileiros  
*Rafael Dantas Santana, Carolina Saraiva Nunes de Pinho, Francisco Marto Leal Pinheiro Júnior, Fabrício de Maicy Bezerra, Malena Gadelha Cavalcante, Eugênio de Moura Campos, Roberto da Justa Pires Neto.*
- Determinantes gestacionais de transtornos mentais em crianças atendidas em hospital pediátrico geral ..... 39  
 Gestational determinants of mental disorders in children attended in general pediatric hospital  
*Izabel Ester Inácio Ferraz, Álvaro Jorge Madeiro Leite, Eugênio de Moura Campos.*

## Artigos de Revisão

- Pycnogenol® (bark extract from pinus pinaster) uses in prevention and treatment of cardiopathies ..... 44  
 Uso do Picnogenol® (extrato da casca do pinus pinaster) no tratamento e prevenção de cardiopatias  
*Lucas Soares Bezerra, Natanael da Silva Bezerra-Junior, Marcelo Antônio Oliveira Santos-Veloso, Fernando de Oliveira, Andrea Virginia Chaves-Markman.*
- A vitamina D em pacientes críticos: uma revisão da literatura ..... 48  
 The vitamin D in critically ill patients: a literature review  
*Valdevino Pedro Messias Neto, Lucian Batista de Oliveira, José Olivandro Duarte de Oliveira.*
- Identificação de casos de near miss neonatal: que critérios são usados no cenário brasileiro – revisão integrativa ..... 53  
 Neonatal near miss cases identification: which criteria are used in the brasilian scenario – an integrative review  
*Ocilia Maria Costa Carvalho, Ana Tallita de Oliveira Xavier, Ana Paula Mendes Gouveia, Matheus Costa Carvalho Augusto, Francisco Herlânio Costa Carvalho.*

## Relatos de Caso

- Hemofilia sem diagnóstico prévio: um desafio na cirurgia pós-trauma ..... 60  
 Hemophilia without prior diagnosis: a challenge in post-trauma surgery  
*Danival Ferreira de Castro Júnior, Lorena Passos Soares, Caio Túlio Vale Frazão, Natália Cristina Alves, Gentil Augusto Frazão Júnior, Rodrigo da Costa Carvalho, Wagner Minghini.*
- Tumor epitelial e estromal misto do rim: relato de caso ..... 65  
 Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: case report  
*Francisco Flávio Barbosa, Adriana Regina Vilarinho de Oliveira, Emilia Tomé de Sousa, Carlos Gustavo Hirth.*
- Sedação paliativa em oncologia pediátrica: relato de casos ..... 69  
 Palliative sedation in pediatric oncology: case report  
*Washington Asplicueta Pinto Filho, Lara de Holanda Jucá Silveira, Mariana Lima Vale, Joselinia Maria Alves Gomes.*

Relato de caso – gestação espontânea em paciente com falência ovariana precoce. ....	74
Case report – spontaneous pregnancy in patient with premature ovarian insufficiency	
<i>Aline Freire Lucena, Michele Coelho Fontenele Sena, Paulo Cruz de Queiroz.</i>	

## Protocolos de Conduta

Protocolo de Controle Glicêmico Hospitalar .....	77
Hospital Glycemic Control Protocol	
<i>Luizianne Mariano Martins, Manoel Ricardo Alves Martins, Eveline Gadelha Pereira Fontenele, Renan Magalhães Montenegro Junior, Rejane Araújo Magalhães, Paulo Cruz de Queiroz, Renata Carvalho de Alencar, Ana Rosa Pinto Quidute, Catarina Brasil D’Alva, José Ítalo Soares Mota, Ana Flávia Torquato de Araújo Junqueira, Fabiana Maria Lustosa Martins Coretti, Virginia Oliveira Fernandes, Daniel Duarte Gadelha, Manuela Montenegro Dias de Carvalho, Maria Airtes Vieira Vitoriano, Fernanda Nogueira Holanda Ferreira Braga, Rainardo Antônio Puster, Ângela Delmira Nunes Mendes.</i>	

## Diretrizes para autores

Diretrizes para autores - orientações gerais .....	92
--	----

# Ocorrência de hiperóxia em unidade de terapia intensiva adulto de um hospital universitário do nordeste do Brasil

## Occurrence of hyperoxia in an adult intensive care unit of a university hospital in northeastern Brazil

Lara Silva Aguiar<sup>1</sup>. Beatriz Amorim Beltrão<sup>2</sup>. Natalia Linhares Ponte Aragão<sup>2</sup>. Vitor Nogueira Araújo<sup>2</sup>. Antônio Brazil Viana Júnior<sup>2</sup>. João Gabriel Ávila Gomes<sup>1</sup>. Arnaldo Aires Peixoto Junior<sup>1,2</sup>.

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

### RESUMO

**Objetivos:** Hiperóxia é comum em pacientes críticos submetidos à ventilação mecânica nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) sem efeito benéfico e, em alguns casos, pode causar danos. Sua incidência varia de 16-50% nesta população. Este trabalho tem como objetivo estudar a prevalência de hiperóxia em pacientes submetidos à ventilação mecânica na UTI do Hospital Universitário Walter Cantídio. **Método:** estudo observacional, retrospectivo, através da avaliação dos registros de pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva adulto de um hospital universitário. Foram avaliados todos os pacientes adultos, submetidos à ventilação mecânica, internados consecutivamente, no período de março a setembro de 2017. **Resultados:** nesse estudo, foram analisados 102 pacientes internados na UTI submetidos à ventilação mecânica. A hiperóxia ( $\text{PaO}_2 > 120\text{mmHg}$ ) foi encontrada em 23,5% desses pacientes durante as primeiras 24 horas de admissão à UTI. Dos 102 pacientes analisados, 86 desses permaneceram na UTI após 72 horas da admissão e apenas 7% desses doentes continuavam com hiperóxia. **Conclusão:** os níveis de  $\text{PaO}_2$  nas primeiras 24 horas estavam frequentemente acima do recomendado. Esse fato justifica a necessidade de uma maior atenção à oferta adequada de oxigênio aos pacientes sob ventilação mecânica na prática diária.

**Palavras-chave:** Hiperóxia. Ventilação mecânica. Unidade de Terapia Intensiva. Pressão arterial de oxigênio.

### ABSTRACT

**Objectives:** Hyperoxia is common in critically ill patients undergoing mechanical ventilation in Intensive Care Units (ICUs) without beneficial effect and in some cases may cause damage. Its incidence ranges from 16-50% in this population. This study aims to study the prevalence of hyperoxia in patients submitted to mechanical ventilation at the University Hospital Walter Cantídio ICU. **Method:** retrospective observational study through the evaluation of the records of patients hospitalized in an adult intensive care unit of a university hospital. All adult patients submitted to mechanical ventilation, hospitalized consecutively, were evaluated in the period from March to September 2017. **Results:** In this study, 102 patients admitted to the ICU were submitted to mechanical ventilation. Hyperoxia ( $\text{PaO}_2 > 120\text{mmHg}$ ) was found in 23.5% of these patients during the first 24 hours of ICU admission. Of the 102 patients analyzed, 86 of these remained in the ICU after 72 hours of admission and only 7% of these patients continued with hyperoxia. **Conclusion:**  $\text{PaO}_2$  levels in the first 24 hours were often higher than recommended. This fact justifies the need for greater attention to the adequate supply of oxygen to patients under mechanical ventilation in daily practice.

**Keywords:** Hyperoxia. Mechanical ventilation. Intensive Care Units. Oxygen arterial pressure.

**Autor correspondente:** Lara Silva Aguiar, Rua Capitão Francisco Pedro, 1290, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-370. Telefone: +55 85 3366-8162. E-mail: lara\_aguiar19@hotmail.com

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

Recebido em: 20 Fev 2018; Revisado em: 06 Out 2018; Aceito em: 06 Out 2018.

## INTRODUÇÃO

A hiperóxia em pacientes graves, submetidos à ventilação mecânica, é comum e sua incidência varia entre 16 a 50% nesta população.<sup>1-5</sup>

Durante a permanência na unidade de terapia intensiva (UTI), a fração inspirada de oxigênio ( $\text{FiO}_2$ ) aplicada geralmente excede as concentrações de oxigênio habitualmente encontradas no ar ambiente. Consequentemente, pacientes graves alcançam níveis elevados de pressão arterial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) nas primeiras 24 horas de admissão na UTI.<sup>2</sup>

Em princípio, a hiperóxia pode compensar e prevenir hipóxia tecidual, promovendo a entrega de oxigênio para os órgãos afetados.<sup>6</sup> Entretanto, muitos estudos sugerem que, provavelmente, a hiperóxia não é segura.<sup>7-9</sup>

A hiperóxia pode resultar em um incremento na geração de radicais livres no sistema nervoso central, fígado e pulmão.<sup>10</sup> Também está associado a vasoconstrição, diminuição do débito cardíaco e do transporte de oxigênio.<sup>7</sup>

Em um estudo experimental, a hiperóxia prolongada resultou em alterações histopatológicas semelhantes às observadas na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.<sup>11</sup> Em humanos saudáveis, a exposição a 100% de oxigênio foi associada a atelectasias, deficiência de depuração mucociliar, traqueobronquite, aumento da permeabilidade capilar e aumento dos neutrófilos alveolares.<sup>12</sup>

É relatado também um impacto negativo da hiperóxia na sobrevida em diferentes populações de pacientes, como os indivíduos submetidos à ressuscitação cardíaca, com acidente vascular cerebral isquêmico agudo e com infarto do miocárdio associado a elevação do segmento ST.<sup>7</sup>

Diante do exposto, a terapia com oxigênio produz um delicado equilíbrio entre benefício e dano, dependendo da dose, duração e doenças subjacentes. Em pacientes gravemente enfermos, os efeitos prejudiciais são acentuados e podem eventualmente prevalecer, considerando a duração prolongada do oxigênio suplementar e a susceptibilidade do paciente à inflamação e a presença de instabilidade cardiovascular.<sup>6</sup>

Neste cenário, é importante a suspeita deste diagnóstico nos pacientes submetidos à ventilação mecânica por parte de todos os profissionais das UTIs no intuito de evitar ou reduzir os efeitos deletérios induzidos pela presença de hiperóxia. Assim, desenhamos este estudo com o objetivo de identificar o percentual de ocorrência de hiperóxia dentre os pacientes ventilados mecanicamente na UTI adulto de um hospital universitário terciário do nordeste brasileiro.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo observacional, no qual foram analisados dados obtidos nos prontuários dos pacientes internados em uma UTI adulto do Hospital Universitário Walter Cantídio.

## População e variáveis

Foram avaliados todos os pacientes adultos, internados consecutivamente, no período de março a setembro de 2017. Pacientes não submetidos à ventilação mecânica foram excluídos da análise. Foram colhidos dados demográficos, escores de gravidade *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II)<sup>13</sup> e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA),<sup>14</sup>  $\text{PaO}_2$  na gasometria arterial colhida nas primeiras 24 horas após admissão, e  $\text{FiO}_2$  ofertada no momento da coleta da gasometria. Definimos hiperóxia como  $\text{PaO}_2$  maior ou igual a 120 mmHg.<sup>10,15,16</sup>

## Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas em frequência absoluta e relativa (percentual). Variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão, e as com distribuição não-normal em mediana e percentis. A comparação entre os dois subgrupos foi realizada pelo teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher para as variáveis dicotômicas; e pelo teste t de Student para variáveis contínuas. Para as variáveis que não seguiram uma distribuição normal foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Os dados foram tabulados no *software* Excel 2007 para Windows® e as análises foram realizadas por meio do *software* SPSS *Statistics*®, versão 20.0.0.

## Aspectos éticos

Este estudo faz parte de uma coorte retrospectiva, com coleta de dados registrados em prontuários, com dispensa do preenchimento de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CAAE: 64529817.1.0000.5045), estando de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e a Declaração de Helsinque.

## RESULTADOS

No período estudado, 135 pacientes foram admitidos na UTI. Dentre esses pacientes, 102 indivíduos atendiam aos critérios de inclusão. As características dos pacientes estão disponíveis na Tabela 1. A média da idade foi de  $57 \pm 17$  anos, 53 indivíduos eram do sexo masculino (52,0%), a média do escore APACHE II foi de  $21 \pm 6$ , e a do escore SOFA foi de  $9 \pm 4$ . As admissões clínicas predominaram em relação às cirúrgicas (96,1 e 3,9%, respectivamente).

Dos 102 pacientes analisados, observou-se o percentual de ocorrência de hiperóxia ( $\text{PaO}_2 > 120\text{mmHg}$ ) em 24 (23,5%) dos indivíduos durante as primeiras 24 horas da admissão à UTI.

Não houve diferença com significância estatística entre os pacientes que estavam ou não em hiperóxia nas primeiras 24 horas quanto a idade, escores de gravidade APACHE II e SOFA e o tipo de admissão (clínica ou cirúrgica). Houve um



predomínio do sexo feminino nos pacientes com hiperóxia nesse primeiro dia de UTI ( $p=0,011$ ) (Tabela 1).

Dentre os 102 pacientes incluídos no estudo, um total de 86 permaneceram por mais de 72 horas na UTI. Dentre esses

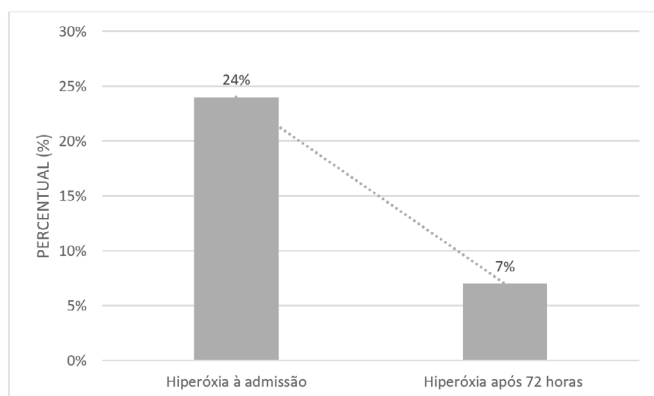
86 indivíduos, um total de 21 (24,0%) indivíduos estavam em hiperóxia na admissão e 6 (7,0%) permaneceram em hiperóxia na avaliação após 72 horas de internamento na unidade (Gráfico 01).

**Tabela 1.** Características da população sob ventilação mecânica com e sem hiperóxia à admissão na UTI.

	Total (N=102)	Hiperóxia (N=24)	Não hiperóxia (N=78)	P
Idade (anos)*	57 ± 17	60,46 ± 15,33	56,37 ± 17,92	0,495 <sup>b</sup>
Sexo masculino**	53 (52,0)	7 (29,2)	46 (59,0)	0,011 <sup>c</sup>
Escore SOFA*	9 ± 4	8,75 ± 3,77	8,9 ± 4,34	0,918 <sup>b</sup>
Escore APACHE II*	21 ± 6	22,79 ± 6,32	20,83 ± 6,09	0,175 <sup>a</sup>
Tipo de admissão				0,570 <sup>d</sup>
<i>Clinica</i>	98 (96,1)	24 (100,0)	74 (94,9)	
<i>Cirúrgica</i>	4 (3,9)	0 (0,0)	4 (5,1)	

**Nota:** \* média ± desvio padrão; \*\* N (%). a: Teste t de Student; b: Teste de Mann-Whitney; c: Teste Qui-quadrado de Pearson; d: Teste Exato de Fisher.

**Gráfico 1.** Percentual de hiperóxia à admissão e após 72 horas em paciente sob ventilação mecânica na UTI (N=86).



## DISCUSSÃO

Nesse estudo observacional, retrospectivo, identificamos uma ocorrência elevada de hiperóxia, definida como  $\text{PaO}_2$  maior ou igual a 120mmHg, no primeiro dia de internação na UTI (D1), com uma redução dessa, 72 horas após a admissão em pacientes submetidos à ventilação mecânica (D3). Essa ocorrência independeu da idade e da estimativa de gravidade através dos escores APACHE II e SOFA.

Em grandes estudos retrospectivos anteriores ao nosso, a incidência de hiperóxia nas primeiras 24 horas da admissão variou de 23 a 50%, com  $\text{FiO}_2$  de 0,50 a 0,62.<sup>10,15</sup> Em nossa população, a hiperóxia foi encontrada em 23,5% dos indivíduos no primeiro dia de ventilação mecânica, semelhante ao encontrado em um estudo de coorte retrospectivo realizado

na Holanda, no qual foi evidenciado a presença de  $\text{PaO}_2 > 120\text{mmHg}$  em 22% dos testes gasométricos, porém, na maioria dos casos, não ocorreu ajustes no ventilador.<sup>17</sup>

A hiperóxia é conhecida por ser prejudicial, mas quanto tempo ela pode ser tolerada e a relação dos níveis de  $\text{PaO}_2$  com os danos físicos ainda não foi esclarecida.<sup>16</sup> A incidência aumentada de pneumonias associadas à ventilação, o prolongamento da permanência de ventilação mecânica e o maior tempo de internamento em UTI são observados.<sup>18,19</sup> Por outro lado, uma redução nas infecções de sítio cirúrgico pelo uso de hiperóxia foi relatada por um grupo de estudo.<sup>20</sup>

Muitos estudos observacionais realizados em pacientes internados na UTI mostraram relação entre hiperóxia e mortalidade. Em um grande estudo retrospectivo na Holanda, houve associação em forma de U entre a pressão de oxigênio arterial alcançada ( $\text{PaO}_2$ ) durante as primeiras 24 horas após a admissão com maior mortalidade em pacientes com  $\text{PaO}_2$  muito baixa ou alta.<sup>10</sup> A mortalidade maior em pacientes com  $\text{PaO}_2$  muito baixa não é inesperada e possivelmente pode ser atribuído à seleção dos pacientes mais graves. No entanto, a mortalidade também foi maior nos pacientes com maiores valores de  $\text{PaO}_2$ , sugerindo a possibilidade de toxicidade sistêmica do oxigênio.

Por outro lado, um estudo multicêntrico retrospectivo mostrou associação entre hipóxia e aumento da mortalidade hospitalar, mas não com hiperóxia nas primeiras 24 horas na UTI e mortalidade em pacientes ventilados.<sup>15</sup> Esses achados diferem dos estudos anteriores e sugerem que o impacto da hiperóxia precoce na mortalidade permanece incerto.

Nosso estudo tem várias limitações. Primeiro, foi um estudo retrospectivo realizado em um único centro. Portanto, nossos resultados não podem ser generalizados e estudos prospectivos multicêntricos são necessários para confirmar esses achados. Em segundo lugar, o corte usado para hiperóxia ( $> 120$  mmHg) foi selecionado com base na literatura atual.<sup>10,15,16</sup> A  $PaO_2$  normal é definido pela *British Thoracic Society* entre 90 e 110 mmHg para pacientes com menos de 70 anos de idade e de acordo com o nível do mar.<sup>21</sup> No entanto, outros estudos usaram um corte diferente (isto é,  $PaO_2 \geq 300$  mmHg) para definir hiperoxemia.<sup>22-24</sup> Em terceiro lugar, outra limitação deste estudo é que a condição clínica do paciente pode influenciar as decisões para mudar as configurações do ventilador e que poucas informações sobre a condição dos pacientes estiveram disponíveis para essa análise.

Apesar dessas limitações, o nosso estudo é o primeiro realizado em uma UTI brasileira, pesquisando a ocorrência de hiperóxia à admissão em pacientes sob ventilação mecânica. Esse estudo alerta para a necessidade de gerenciamento da oferta segura de oxigênio para esses pacientes e implementação de mudanças na prática diária.

## REFERÊNCIAS

1. Suzuki S, Eastwood GM, Peck L, Glassford NJ, Bellomo R. Current oxygen management in mechanically ventilated patients: a prospective observational cohort study. *J Crit Care*. 2013;28:647-54.
2. Suzuki S, Eastwood GM, Glassford NJ, Peck L, Young H, Garcia-Alvarez M, et al. Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated patients: a pilot before-and-after trial. *Crit Care Med*. 2014;42:1414-22.
3. Rachmale S, Li G, Wilson G, Malinchoc M, Gajic O. Practice of excessive FIO<sub>2</sub> and effect on pulmonary outcomes in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Respir Care*. 2012;57:1887-93.
4. Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, Bosman RJ, Juffermans NP, de Wilde RB, et al. Effectiveness and clinical outcomes of a two-step implementation of conservative oxygenation targets in critically ill patients: a before and after trial. *Crit Care Med*. 2016;44(3):554-63.
5. Panwar R, Hardie M, Bellomo R, Barrot L, Eastwood GM, Young PJ, et al. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients, a pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:43-51
6. Helmerhorst HJ, Roos-Blom MJ, van Westerloo DJ, de Jonge E. Association between arterial hyperoxia and outcome in subsets of critical illness: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of cohort studies. *Crit Care*. 2015;43(7):1508-19.
7. Six S, Jaffal K, Ledoux G, Jaillette E, Wallet F, Nseir S. Hyperoxemia as a risk factor for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2016;20:195.
8. Cornet AD, Kooter AJ, Peters MJ, Smulders YM. The potential harm of oxygen therapy in medical emergencies. *Crit Care*. 2013;17:313.
9. Farquhar H, Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Ranchord A, Simmonds M, Beasley R. Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow. *Am Heart J*. 2009;158:371-7.
10. de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PH, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12(6):R156.
11. Altmeier WA, Sinclair SE. Hyperoxia in the intensive care unit: why more is not always better. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13:73-8.
12. Kavanagh BP. Goals and concerns for oxygenation in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 1998;4:16-20.
13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
14. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
15. Eastwood G, Bellomo R, Bailey M, Taori G, Pilcher D, Young P, et al. Arterial oxygen tension and mortality in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2012;38(1):91-8.
16. Itagaki T, Nakano Y, Okuda N, Izawa M, Onodera M, Imanaka H, et al. Hyperoxemia in mechanically ventilated, critically ill subjects: incidence and related factors. *Respir Care*. 2015;60:335-40.
17. De Graaff AE, Dongelmans DA, Binnekade JM, de Jonge E. Clinicians' response to hyperoxia ventilated patients in a Dutch ICU depends on the level of FiO<sub>2</sub>. *Intensive Care Med* 2011;37:4651.
18. Patel VS, Sitapara RA, Gore A, Phan B, Sharma L, Sampat V,

## CONCLUSÃO

O percentual de hiperóxia à admissão na UTI em pacientes sob ventilação mecânica é elevado, e esse não deve ser negligenciado, devendo fazer parte da avaliação clínica diária. Mais estudos são necessários para estabelecer níveis de segurança quanto a oferta de oxigênio em subgrupos de pacientes críticos. Além disso, é importante o desenvolvimento de estratégias para gerenciamento adequado da oferta de oxigênio e a modificação da cultura do “mais é melhor” de suplementação de oxigênio no ambiente de terapia intensiva, ressaltando a importância do “menos é mais”.

et al. High Mobility Group Box-1 mediates hyperoxia-induced impairment of *Pseudomonas aeruginosa* clearance and inflammatory lung injury in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48(3):280-7.

19. Kennedy TP, Nelson S. Hyperoxia, HMGB1, and ventilator-associated pneumonia: reducing risk by practicing what we teach. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48(3):269-70.

20. Greif R, Akca O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI; Outcomes Research Group. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. 2000;342(3):161-7.

21. O'Driscoll BR, Howard LS, Bucknall C, Welham SA, Davison AG. British Thoracic Society emergency oxygen audits. *Thorax*. 2011;66:734-5.

22. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA*. 2010;303:2165-71.

23. Bellomo R, Bailey M, Eastwood GM, Nichol A, Pilcher D, Hart GK, et al. Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care*. 2011;15:R90.

24. Rincon F, Kang J, Maltenfort M, Vibbert M, Urtecho J, Athar MK, et al. Association between hyperoxia and mortality after stroke: a multicenter cohort study. *Crit Care Med*. 2014;42:387-96.

**Como citar:**

Aguiar LS, Beltrão BA, Aragão NL, Araújo VN, Viana AB Júnior, Gomes JG, et al. Ocorrência de hiperóxia em unidade de terapia intensiva adulto de um hospital universitário do nordeste do Brasil. *Rev Med UFC*. 2019 jul-set;59(3):6-10.

# Mental disorders and obstetric diseases in high risk gestations

## Transtornos mentais e patologias obstétricas em gestantes de alto risco

Denyse Sales Veloso Albuquerque<sup>1,2</sup>. Eugênio de Moura Campos<sup>1,2</sup>. João Paulo Lima Santos<sup>2</sup>. João Paulo de Oliveira Rodrigues<sup>3</sup>. Isadora Wanderley Araujo<sup>4</sup>. Ilana Leila Barbosa de Lima<sup>5</sup>. Igor Emanuel Vasconcelos e Martins Gomes<sup>2,5</sup>.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Centro Universitário INTA (Instituto Superior de Teologia Aplicada), Fortaleza, Ceará, Brasil. 4 Centro Universitário INTA (Instituto Superior de Teologia Aplicada), Sobral, Ceará, Brasil. 5 Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### ABSTRACT

**Objectives:** To analyze the prevalence of major depression disorder, anxiety disorders and substance abuse in women with high-risk pregnancy and identify maternal-fetal pathologies and other variables associated with higher prevalence of mental disorders. **Methodology:** This cross-sectional study included 46 women in the high-risk gestation outpatient clinic of the Maternidade Escola Assis Chateaubriand in Fortaleza - Ceará. A sociodemographic and a clinical data questionnaire were applied, as well as Abuse Assessment Screen, Edinburgh Postpartum Depression Scale, State-Trait Anxiety Inventory and Alcohol Smoking and Substance Screening Test. Mini International Neuropsychiatry Interview (MINI) was applied to women with positive screening in the mentioned scales. **Results:** Using the screening tools, the prevalence was 30.4% for depression and 52.2% for anxiety; with the MINI the prevalence was 30,4% and 34,8%, respectively. Pregnant women with cardiac diseases had a 66,7% depression prevalence and a 77,8% anxiety prevalence, both higher than those with other pathologies. Depression and anxiety were also associated with unwanted pregnancy and domestic violence during life. **Conclusion:** The prevalence of depression and anxiety was high in this sample of pregnant women and the associated risk factors need to be understood, so that better interventions in the treatment of pregnant women can be implemented.

**Keywords:** Depression. Anxiety disorders. Pregnancy. High risk pregnancy.

### RESUMO

**Objetivos:** identificar a prevalência de depressão maior, transtornos de ansiedade e por uso de substâncias psicoativas em gestantes do ambulatório de gestação de alto risco, identificando patologias materno-fetais e outras variáveis associadas aos transtornos mentais. **Metodologia:** trata-se de estudo analítico, observacional, transversal, de prevalência, realizado com 46 mulheres no ambulatório de alto risco da Maternidade Escola Assis Chateaubriand, em Fortaleza - Ceará. Foram aplicados: questionário sociodemográfico, *Abuse Assessment Screen*, Escala de Depressão de Edinburgh no pós-parto, Inventário de Ansiedade Traço-Estado e *Alcohol Smoking and Substance Screening Test*. O *Mini International Neuropsychiatry Interview* (MINI) foi aplicado em mulheres com rastreio positivo nas escalas supracitadas. **Resultados:** Utilizando os instrumentos de triagem, a prevalência foi de 30,4% para depressão e 52,2%, para ansiedade; utilizando o MINI, a prevalência foi de 30,4% e 34,8%, respectivamente. Gestantes com cardiopatias apresentaram prevalência de 66,7% para depressão e 77,8% para ansiedade, ambas maiores do que em gestantes com outras patologias. Depressão e ansiedade foram associadas com gestação indesejada e violência doméstica durante a vida. **Conclusão:** a prevalência de depressão e ansiedade foi elevada nessa amostra de gestantes. Compreender patologias maternas e fatores associados é importante para melhor intervir no tratamento das gestantes.

**Palavras-chave:** Depressão. Transtornos de ansiedade. Gravidez. Gravidez de alto risco.

**Corresponding author:** Denyse Sales Veloso Albuquerque, Avenida Benjamim Brasil, 1600, Jardim Cearense, Fortaleza, Ceará. CEP: 60711-442. Telephone: +55 85 99120-4224. E-mail: denyse.albuq@gmail.com

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

Received: 23 May 2018; Revised: 06 Oct 2018; Accepted: 07 Nov 2018.



## INTRODUCTION

There are still relatively few national studies evaluating depression during pregnancy, with most of the research being directed at evaluating the prevalence of this condition and correlated risk factors.<sup>1</sup> Although depression during pregnancy presents an equal or even higher prevalence compared to postpartum period, the condition has been underdiagnosed due to emphasis of pre-natal office visits on clinic parameters of the mother and fetus rather than psychosocial aspects, with little investigation of the emotional picture.<sup>1,2</sup> The majority of the national studies find a prevalence of depression in the gestation around 20%, but the instruments used in the measurement are quite heterogeneous, which contributes to rates varying from 8.1% to 37.9%.<sup>1</sup>

The main risk factors identified for gestational depression in previous studies were: previous history of depression, financial difficulties, low schooling levels, unemployment, lack of social support, substance dependence and domestic violence.<sup>1</sup> There are still few studies using standardized diagnostic interviews in this population group<sup>3-5</sup> and the use of screening interviews may lead to an overestimation of observed prevalence rates.<sup>6</sup>

There is a minimal number of Brazilian studies that address the question of how obstetric and specific fetal pathologies in current pregnancy are correlated with gestational depression and other mental disorders in this period. Some studies have attempted to show how certain maternal-fetal conditions, such as the presence of fetal malformations, may influence maternal depression rates.<sup>7</sup> International research also indicates the existence of an association between preeclampsia and depression.<sup>8-10</sup>

The anxiety disorders in pregnancy are still less studied than depression, both in the national and international literature. There are prevalences as high as 64.9% in the national studies when using screening instruments such as the Trait-State Anxiety Inventory (STAI).<sup>11</sup> No local studies investigating anxiety disorders using structured diagnosis interviews have been identified and even foreign literature is scarce in reports with this type of instrument.

There is, however, an international study using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), indicating that 24% of the pregnant women presented at least one anxiety disorder, showing the following specific prevalences: 1.2% in obsessive-compulsive disorder; 1.4% in panic disorder; 2% in social phobia; 8.5% in generalized anxiety disorder and 14% in agoraphobia.<sup>12</sup> No case of posttraumatic stress disorder was detected in that study. The relationship between anxiety disorders and maternal-fetal pathologies is not often explored in medical research and, in the existing literature, there is an emphasis on the study of the association between preeclampsia or congenital malformation with psychiatric disorders.<sup>8,9,13</sup>

In view of the above, it is important to investigate depression as well as anxiety disorders in gestation, since the scientific literature still lacks evidence-based information that can guide

clinical practice with precision. Therefore, the main objective of this study is to identify the prevalence of psychiatric disorders in pregnancy, as well as to determine which risk factors are associated with their potential high rate. It is also intended to seek possible associations between maternal-fetal pathologies and the observed mental disorders.

## METHODOLOGY

### Study Design

This is a cross-sectional prevalence study in which the pregnant women were interviewed, from July to December 2016, on the Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) high-risk prenatal clinic, linked to Universidade Federal do Ceará (UFC) in the city of Fortaleza, Ceará - Brazil. All pregnant participants were informed about the research's methods and the objectives and signed, when they agreed, the free informed consent term in accordance to the Declaration of Helsinki. The data was gathered after approval by the Ethics and Research Committee of MEAC - EBSERH - UFC.

The sample was selected by convenience non-probability sampling, so that, on the high-risk prenatal's clinic consultation day, the last patient waiting in the queue was initially approached to participate in the interview, followed by the immediately previous ones. Thus, patients would be assured that they would not lose their clinical appointments, minimizing any potential acute anxiety state that might interfere with the interview.

Pregnant women attended in the second and third trimesters of gestation (respectively from the 13th to the 24th gestational week and from the 24th week until the end of gestation), who were above 18 years of age and capable of providing free and informed consent, were included in the study. Pregnant women who were not able, for any reason, to understand and agree to the free and informed consent term were excluded. It was decided not to include pregnant women in the first trimester, as they could be still very early in pregnancy, and the impacts of gestation in their mental health could not yet be established.

### Description of Instruments

Initially, a questionnaire with demographic information was applied by the authors. The instrument had the following parameters: age; marital status; socioeconomic level; race; religion; employment status; number of inhabitants at home; pregnancy planning; social support.

It was also applied a questionnaire with various clinical information of obstetrical and psychiatric background, namely: parity; number of prenatal visits; history of previous abortion; maternal-fetal pathologies; presence of fetus with teratogenesis in the present pregnancy; previous history of depression; family history of depression; previous history of anxiety disorder; family history of anxiety disorder; use of psychoactive substances throughout pregnancy.

The Abuse Assessment Screen (AAS), an instrument developed specifically for the identification of abuse against women during pregnancy, was also used to screen for violence against women. The AAS contains five questions that identify frequency, severity of the event, type of violence, locations of bodily injury, and aggressor profile.<sup>14</sup>

The maternal-fetal diagnoses were obtained through obstetric records transcribed in the medical records and classified into ten major groups of pathologies. In cases of doubt about maternal-fetal diagnoses, the interviewer discussed the case with the attending physician responsible for the case for better elucidation.

For the screening of psychiatric diagnoses, the Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS) for depression screening and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) for anxiety screening were applied. Those patients identified as positive in the screening in any of the instruments were referred to the medical authors, previously trained in the application of the MINI, to obtain the diagnostic confirmation.

The EPDS consists of a self-filling scale that aims to identify and measure the intensity of depressive symptoms in the postpartum period. It is composed of 10 items, which are scored from 0 to 3, according to the presence and intensity of the reported symptom on each topic. The scores range from 0 to 30 and were considered positive cases with a score greater than or equal to 13, according to previous validation in the national literature.<sup>15</sup>

The STAI consists of a questionnaire of 40 items, 20 corresponding to trace anxiety, which requires the individual to describe how he usually feels, and 20 corresponding to anxiety state, which instructs him to describe how the individual feels at a given time.<sup>16</sup> In the present study, only the questionnaire corresponding to STAI trait was used, whose scores are less sensitive to changes due to environmental situations and remain relatively constant over time. For each of the 20 statements, a score of 0 to 4 should be noted, depending on the alternatives “almost never”, “sometimes”, “often”, “almost always”.<sup>16</sup> Patients who scored more than or equal to 39 points were considered positive in anxiety screening.<sup>17</sup>

The MINI is a brief standardized interview divided into independent diagnostic modules that can be applied by clinicians after a brief training (from 1 to 3 hours).<sup>18</sup> It was used in the present study to confirm or rule out the presence of depressive disorders, anxiety disorders (panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without panic disorder, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder and post-traumatic stress disorder) or use of substances according to DSM-IV and ICD 10.

Once that at the time of data collection there was still no instrument based on the DSM-5, it was decided to use the MINI, and the diagnoses were considered according to the previous classification. It should be noted that the MINI was applied according to the diagnoses previously suggested in the initial screening (eg: MINI applied to the depression modules

if positive screening in EPDS; MINI applied to all anxiety diagnoses if positive STAI).

Alcohol, Smoking and Substance Screening Test (ASSIST) was applied only if the pregnant woman confirmed the use of psychoactive substances during pregnancy in the initial clinical questionnaire. Once the screening was positive, the pregnant woman was also referred to the MINI. The ASSIST questionnaire consists of eight questions regarding the use of tobacco, alcohol, marijuana, cocaine, stimulants, sedatives taken without a prescription or in addition to medical prescription, inhalants, hallucinogens and opiates.<sup>19</sup> The result is given in the form of risk stratification and is divided into: low risk, moderate risk and high risk. The two latter categories were considered positive screening.

### Methodology of Statistical Analysis

Regarding the continuous variables, the data will be presented on average, while in the categorical variables the data will be exposed in frequency and prevalence rate. For comparisons of numerical variables, Student's t-tests and the Mann-Whitney U-test were used, conditioning them to the adherence or not of the data to the Gaussian distribution, respectively. The Kolmogorov-Smirnoff test was used to evaluate the normality of the sample.

Spearman's  $\rho$  test was also used to evaluate the strength of association between the continuous EPDS and STAI variables, both considered non-parametric in the normality test. Pearson's chi-square test and Fisher's exact test were used for categorical variables. A level of statistical significance of  $p < 0.05$  was adopted. Statistical analyzes were performed using the statistical program Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 21.0 (USA).

### RESULTS

A total of 46 pregnant women were interviewed, with a mean age of 28.7 years. Regarding the gestational clinical data, an average of 2.8 pregnancies were observed in the participants. In addition, the average was of 1 child born alive and 0.78 abortions per woman. Full socio-demographic information and data on gestational aspects are set out in Table 1.

For self-reports on pre-gestational psychiatric conditions, 89.1% of the patients denied a personal history of depression and 82.6% denied a personal history of anxiety. Most women reported a perception of a family history of depression (67.4%) and anxiety (76.1%).

The depression prevalence found in the screening instrument (EPDS) was 30.4%, and all these patients were confirmed as having a diagnosis of depression by the MINI. High prevalence of anxiety in STAI was found in 52.2% of the patients and, of the patients identified with high anxiety in the screening, 66.7% had at least one diagnosis of anxiety confirmed by the MINI. Thus, it was found 34.8% of anxiety disorders in the MINI. The distribution of anxiety and depression diagnoses is described in Table 2.

**Table 1.** Socio-demographic and obstetric characteristics of the women in the high-risk maternal-fetal outpatient clinic of MEAC.

Variable	n	%
Age		
19-25	16	34,8%
26-32	17	37%
33-39	10	21,7%
40-45	3	6,5%
Marital status		
Single	8	17,4%
Married	15	32,6%
Stable union	22	47,8%
Divorced	1	4,4%
Religion		
Catholic	23	50%
Protestant	14	30,4%
No religion	7	15,2%
Others	2	4,3%
Education		
Complete or incomplete elementary school	11	23,9%
Complete or incomplete high school	25	54,3%
Complete or incomplete higher education	10	21,7%
Monthly household income		
Do not have income	3	6,5%
Up to 2 salaries	37	80,4%
From 2 to 5 salaries	5	10,9%
Unknown value	1	2,2%
Skin color		
White	5	10,9%
Multiracial	37	80,4%
Black	4	8,7%
Employment status		
Employed	26	56,5%
Unemployed	20	43,5%
Planned pregnancy		
Yes	18	39,1%
No	28	60,9%
Desired pregnancy		
Yes	35	76,1%
No	11	23,9%
Support during pregnancy		
Yes	40	87%
No	6	13%
Gestational age		
Second trimester	16	34,8%
Third trimester	30	65,2%

**Table 2.** MINI diagnostics.

Categories of disorders	n	%
Current major depressive episode	14	30,4%
Past major depressive episode	11	23,9%
Current agoraphobia (no current panic history)	10	21,7%
Current social phobia	2	4,3%
Current obsessive-compulsive disorder	2	4,3%
Current posttraumatic stress disorder	2	4,3%
Generalized anxiety disorder	16	34,8%
Alcohol abuse	1	2,2%

In addition, a strong correlation was found between the EPDS and the STAI scores ( $p=0.858$ ). Pregnant women with Major Depressive Episode (MDE) by the MINI were more often diagnosed with Generalized Anxiety Disorder (GAD). This nosology was present in 71.4% of women in this group, while in 18.7% of women without depression ( $p=0.001$ ).

The presence of unwanted pregnancy was associated with a high prevalence of depression in the EPDS (81.8%;  $p=0.0001$ ) and anxiety in STAI (81.8%,  $p=0.024$ ) when compared to the group of women with desired pregnancy. Also, those with an unwanted pregnancy had a greater history of emotional and physical violence throughout life (72.7%,  $p=0.002$ ), as well as a statistically higher tendency to experience physical violence during pregnancy (18.2%,  $p=0.053$ ).

Women with unwanted pregnancies also showed a higher prevalence of current Major Depressive Disorder (MDD) (81.8%,  $p=0.0001$ ) and GAD (72.7%,  $p=0.002$ ), compared to the group of pregnant women with a desired pregnancy. Women who did not want pregnancy had a statistical tendency to have a higher prevalence of post-traumatic stress disorder (PTSD) ( $p=0.053$ ). When gestation is desired, pregnant women have a statistical tendency to be less afraid of partners

in AAS ( $p=0.053$ ; Fisher's exact test). It was also observed that there is no increase in the association with any mental disorders in pregnant women who did not plan the gestation but started to desire it. The main associations related to unwanted pregnancies are summarized in Table 3.

Regarding the history of aggression, a total of 34.8% of the interviewed women had experienced emotional or physical violence from the partner or some important figure during lifetime. Married women had a higher prevalence than the others in this form of violence (13.3%,  $p=0.034$ ) and aggression was also associated with complete or incomplete high school education categories (48%;  $p=0.04$ ).

Physical violence in the last 12 months was reported by 10.9% of the pregnant women, while there was a lower prevalence of violence reported (4.3%) during the gestational period. Physical violence during pregnancy was associated with alcohol abuse, present in 50% of women victims of violence ( $p=0.043$ ), but only two women had such a diagnosis. There was no association between violence and the diagnosis of PTSD, but it was identified that single women had this diagnosis more than those who were not single (25%,  $p=0.027$ ). Data on violence are set out in Table 4 and 5.

**Table 3.** Wanted/unwanted pregnancies and major associated mental disorders.

	Unwanted pregnancy	Wanted pregnancy		
	n (%)	n (%)	PR (CI 95%)	p
EPDS	9 (81,8%)	5 (14,3%)	0,037 (0,006-0,224)	0,000
STAI	9 (81,8%)	15 (42,9%)	0,167 (0,031-0,887)	0,024
Current MDE	8 (72,7%)	6 (17,1%)	0,078 (0,016-0,381)	0,000
Past MDE	5 (45,5%)	6 (17,1%)	0,248 (0,057-1,087)	0,055
GAD	8 (72,7%)	8 (22,9%)	0,111 (0,24-0,52)	0,002
PTSD	2 (18,2%)	0	**	0,053*

p: chi square; p\*: fisher exact test; \*\*: Prevalence ratio not calculable  
PR: Prevalence Ratio;  
CI: Confidence Interval.



**Table 4.** Abuse assessment screen.

	n	%
Lifelong physical or emotional abuse by a partner or significant figure	16	34,8%
Physical violence in the last 12 months	5	10,9%
Physical violence in pregnancy	2	4,3%
Sexual abuse in the last 12 months	0	0%
Fear of husband, boyfriend, ex-husband, strangers, or another person.	2	4,3%

**Table 5.** Abuse assessment screen e major mental disorders associated.

	Lifelong physical or emotional abuse by a partner or significant figure				Physical violence in the last 12 months			
	Yes n(%)	No n(%)	PR (CI 95%)	p	Yes n (%)	No n (%)	PR (CI 95%)	p
EPDS	10(62,5%)	4(13,3%)	10,833(2,515-46,662)	0,001	3 (60%)	11 (26,8%)	4,091 (0,601-27,846)	0,157*
STAI	13(81,3%)	11(36,7%)	7,485(1,741-32,183)	0,004	5(100%)	19 (46,3%)	**	0,05*
Current MDE	9(56,3%)	5(16,7%)	6,429(1,621-25,49)	0,005	3(60%)	11 (26,8%)	4,091 (0,601-27,846)	0,157*
GAD	9(56,3%)	7(23,3%)	4,224(1,151-15,509)	0,026	3(60%)	13 (31,7%)	3,231 (0,48-21,737)	0,325*
Agoraphobia	5(31,3%)	5(16,7%)	2,273(0,545-9,479)	0,253	3(60%)	7 (17,1%)	7,286 (1,021-52,006)	0,61*

p: chi square

p\*: fisher exact test

\*\*: Prevalence ratio not calculable (there are no women with STAI positive who have suffered violence in the last 12 months)

The maternal-fetal pathologies were distributed as follows: maternal cardiac diseases (n=9, 19.6%); complications in previous pregnancy (n=8; 17.9%); gynecological diseases (n=6; 13%); Systemic Arterial Hypertension (SAH) (n=6; 13%); infectious diseases (n=6; 13%); diabetes (n=6; 13%); threat of abortion (n=5, 10.9%); hematological diseases (n=4, 8.7%); Hypertensive Disorders of Pregnancy (n=2, 4.3%) and pathologies not specified on other categories (n =11, 23.9%).

In the analysis of the maternal-fetal diseases of the sample, the pregnant women with cardiac diseases had a higher prevalence of several psychiatric symptoms, compared to those who had non-cardiological pathologies. In screening instruments, the prevalence of depression in this group was 66.7% (p=0.008) in the EPDS and 77.8% (p=0.139) in the STAI. Pregnant women with maternal heart disease also had a higher prevalence of GAD (66.7%, p=0.025) and current PTSD (22.2%, p=0.035) when compared to pregnant women without cardiac disease.

A statistically significant trend was observed in pregnant

women with cardiac diseases to have current MDE (55.6%, p=0.068) and agoraphobia (44.4%; p=0.066) when compared to pregnant women without such diagnosis. In addition to heart disease, only the group of pregnant women with previous gestational complications was significantly associated with a diagnosis by the MINI, specifically obsessive-compulsive disorder (p=0.027), also showing a trend towards a higher prevalence of past MDE (p=0.057). In this study, only one woman presented teratogenesis as maternal-fetal pathology. There were no positive associations in the statistical analysis for any category of other diagnoses investigated. Table 6 summarizes these main findings.

Only three women (6.25%) in the whole sample reported use of psychoactive substances during gestation, except for prescription drugs. The first woman presented, in the ASSIST, indication of brief intervention regarding the use of alcohol and more intensive treatment for tobacco use. This was the only positive patient for alcohol abuse in the MINI throughout the sample. A second patient had brief intervention indication for tobacco use only, and the latter had short intervention needs for tobacco, marijuana and cocaine derivatives.

**Table 6.** Maternal-fetal diseases and major associated pathologies.

	Cardiopathies				Complications in previous pregnancy			
	Yes n (%)	No n (%)	PR (CI 95%)	p	Yes n (%)	No n (%)	PR (CI 95%)	p
EPDS	6 (66,7%)	8 (21,6%)	7,25 (1,476-35,611)	0,008	3 (37,5%)	11 (28,9%)	1,473 (0,299-7,25)	0,633
STAI	7 (77,8%)	17 (45,9%)	4,118 (0,753-22,524)	0,139*	5 (62,5%)	19 (50%)	1,667 (0,348-7,981)	0,702*
Current MDE	5 (55,6%)	9 (24,3%)	3,889 (0,856-17,677)	0,068	3 (37,5%)	11 (28,9%)	1,473 (0,299-7,25)	0,633
Past MDE	4 (44,4%)	7 (18,9%)	3,429 (0,727-16,169)	0,107	4 (50%)	7 (18,4%)	4,429 (0,885-22,164)	0,057
GAD	6 (66,7%)	10 (27%)	5,4 (1,13-25,809)	0,025	3 (37,5%)	13 (34,2%)	1,154 (0,238-5,605)	0,859
PTSD	2 (22,2%)	0	**	0,035*	1 (12,5%)	1 (2,6%)	5,286 (0,295-94,835)	0,321*
Agoraphobia	4 (44,4%)	6 (16,2%)	4,133 (0,852-20,044)	0,066	2 (25%)	8 (21,1%)	1,25 (0,211-7,414)	0,806
OCD	0	2 (5,4%)	**	1*	2 (25%)	0	**	0,027*

p: chi square

p\*: fisher exact test

\*\*: prevalence ratio not calculable

OCD: Obsessive Compulsive Disorder

## DISCUSSION

The prevalence of depression found by the screening instruments was quite elevated and higher than that found in a national study previously performed in pregnant women of the general population,<sup>1</sup> while the prevalence of anxiety by the STAI was in line with a national survey that previously showed a high anxiety index in 64,9% of non-high-risk pregnant women.<sup>11</sup> The strong correlation between scores on anxiety and depression is also somewhat expected, since this symptomatic association during gestation has already been replicated in previous studies.<sup>20</sup> It was found that there is also an increased prevalence of current MDE among women with GAD, which in turn was found in a prevalence rate of 40% in the MINI evaluation, which is much higher than that of the 8.5% identified in the study using the same instrument in pregnant women.<sup>12</sup>

It is noteworthy that almost all the prevalences of mental disorders in the present sample were higher than those of the mentioned research, and this high rate of diagnoses found in high-risk pregnant women reinforces the hypothesis that the pregnancy in this subgroup of patients is a period of strong emotional vulnerability, pointing to the need to perform screening for depression and anxiety disorders in prenatal services involved in assisting this profile of pregnant women. This is especially noteworthy when considering the evidence that depression and anxiety can cause - in addition to emotional suffering - low birth weight, reduced Apgar score, prematurity, and long-term emotional, cognitive and behavioral disorders in children.<sup>1,11</sup>

There is evidence in the published literature that an unwanted current gestation is linked to an increased risk of depression and maternal anxiety disorders, as well as a decrease in overall

psychic well-being.<sup>1,21,22</sup> Some studies differentiate between pregnancy unwanted or desired only for a future moment. In general, it is observed that a desired future pregnancy is less associated with depression than an undesirable one in any time.<sup>22,23</sup>

In the MINI, an increased prevalence of current MDE and GAD was found, as well as a statistical trend to PTSD and past MDE in those women with unwanted pregnancies. However, there was no increase in the association with any mental disorders when the pregnant women did not plan the pregnancy but desired the child. Thus, the findings of the present study point in a similar direction to the previous literature, since there was an increase in the prevalence of high levels of anxiety and depression in unwanted pregnancies, but this relationship was not shown in unplanned but desired pregnancies.

In view of the above, it is intuitive to think that unwanted pregnancy is linked to a higher level of maternal stress and, consequently, is associated with the onset or worsening of mental disorders. It is speculated that the baby that is to come can be seen by the pregnant woman as an overload that would be present in her life for years, depending directly on her care. Thus, there is a potential weakening of the proper bond for maintaining emotional stability for the mother and her child.

In the present research, a prevalence of physical violence during the last 12 months of 10.9% was demonstrated, while in pregnancy this rate fell to 4.3%. This raises the hypothesis that women suffer less physical aggression on the part of the partners when they discover themselves pregnant and begin to suffer more subtle forms of violence, as the psychological, as already evidenced in other studies of the literature on the subject.<sup>24</sup>

Several researches have already shown that violence during pregnancy also increases the risk of depression, anxiety and alcohol and drug abuse.<sup>1,3,21,25</sup> Emotional stress in general, including that caused by domestic violence, is an important modulator of immune and endocrine function in which there is alteration of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and greater release of maternal cortisol. Higher levels of cortisol can lead to prematurity and low birth weight.<sup>1</sup>

It is emphasized here that the presence of maternal cardiac disease presented a higher prevalence of depression by EPDS than other categories of pathologies, but the association remained only marginal when considered current MDE by the MINI. Women with cardiac diseases also had higher prevalence of STAI elevated levels and there was a significant association with the diagnosis of GAD and PTSD in the MINI. It is already known that depression can function as a cardiovascular risk factor, in accordance with evidence already existing in several other studies involving non-pregnant populations, according to a previous systematic review.<sup>26</sup> It is also possible to infer a contrary causal relationship, that maternal cardiac disease, because they are diseases of a more serious nature, end up having greater repercussions on the mental health of pregnant women. Nevertheless, such a relationship must still be replicated in other studies with longitudinal design to allow a better understanding between causal relationships.

There was also a significant relationship between higher prevalence of OCD in the MINI in women classified in the category of "pregnancy due to previous gestational complication". In the present study, given the low sample,

only two pregnant women with OCD were identified, and it is possible that the relationship found occurred in a spurious manner. The prevalence of OCD in this sample was, however, 4.3%, higher than the prevalence of 2.07% in pregnant women of the general population in a previous meta-analysis.<sup>27</sup> This data may indicate that women with high obstetric risk are at higher risk of developing obsessive-compulsive symptoms, a hypothesis that must be investigated in other studies.

In the literature, there are some studies that show an association between maternal preeclampsia and fetal malformations with depression<sup>1</sup>, but it is probable that the small sample of such pathologies on the actual research was insufficient to show relationships between these diseases and mental disorders. Also, due to the small sample, the associations found in relation to alcohol abuse and violence during pregnancy are questionable, but such a relationship - besides being intuitive - is already widely described in the literature.<sup>1,28</sup>

The prevalence of 6.52% (n=3) in substance use during gestation is lower than that found in studies with pregnant women in Brazil, in which prevalences are found between 18.28% and 22.32%.<sup>28,29</sup> However, it can be pointed out that the profile of patients adhering to high-risk prenatal care in the actual clinical setting need very periodic consultations, while this need of regular attendance usually is not followed by those suffering with substance use disorder. There may also had been some denial of substance use by pregnant women, since the use of alcohol, tobacco and drugs during pregnancy is socially condemned and biological tests were not used in the study to measure use.

## REFERENCES

- Pereira PK, Lovisi GM. Prevalência da depressão gestacional e fatores associados. *Rev Psiquiatr clín (São Paulo)*. 2008;35(4):144-53.
- Tess VL, Dias RS. Interconsulta em ginecologia e obstetrícia: transtornos psiquiátricos na gestação e no puerpério. In: Miguel EC, Gentil V, Gattaz WF (Org.). *Clínica psiquiátrica: a visão do Departamento e do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP*. São Paulo: Manole; 2011. v. 2. p. 1728.
- Lovisi GM, López JR, Coutinho ES, Patel V. Poverty, violence and depression during pregnancy: a survey of mothers attending a public hospital in Brazil. *Psychol Med*. 2005;35(10):1485.
- Mitsuhiro SS, Chalem E, Barros MM, Guinsburg R, Laranjeira R. Teenage pregnancy: use of drugs in the third trimester and prevalence of psychiatric disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(2):122-5.
- Castro e Couto T, Cardoso MN, Brancaglion MY, Faria GC, Garcia FD, Nicolato R, et al. Antenatal depression: prevalence and risk factor patterns across the gestational period. *J Affect Disord*. 2016;192:70-5.
- Cantilino A, Zambaldi CF, Albuquerque TL, Paes JA, Montenegro AC, Sougey EB. Postpartum depression in Recife - Brazil: prevalence and association with bio-socio-demographic factors. *J Bras Psiquiatr*. 2010;59(1):1-9.
- Barros VC, Santos JF, Lima LA, Fonseca DL, Lovisi GM. Depressão e apoio social em gestantes de fetos com malformações atendidas em um hospital materno-infantil público de referência no Rio de Janeiro. *Cad Saúde Colet*. 2013;21(4):391-402.
- Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R, Mattila H, Ylikorkala O. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2000;95(4):487-90.
- Qiu C, Williams MA, Calderon-Margalit R, Cripe SM, Sorensen TK. Preeclampsia risk in relation to maternal mood and anxiety disorders diagnosed before or during early pregnancy. *Am J Hypertens*. 2009;22(4):397-402.
- Qiu C, Sanchez SE, Lam N, Garcia P, Williams MA. Associations of depression and depressive symptoms with preeclampsia: results from a Peruvian case-control study. *BMC Womens Health*. 2007;7(1):15.
- Araújo DM, Pacheco AH, Pimenta AM, Kac G. Prevalência e fatores associados a sintomas de ansiedade em uma coorte de gestantes atendidas em um centro de saúde do município do Rio de Janeiro. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2008;8(3):333-40.
- Sutter-Dallay AL, Giaccone-Marcésche V, Glatigny-Dallay E, Verdoux H. Women with anxiety disorders during pregnancy are at increased risk of intense postnatal depressive symptoms: a prospective survey of the MATQUID cohort. *Eur Psychiatry*. 2004;19(8):459-63.

13. Pereira PK, Lima LA, Magnanini MM, Legay LF, Lovisi GM. Transtornos mentais maternos graves e risco de malformação congênita do bebê: uma metanálise. *Cad Saúde Pública*. 2011;27(12):2287-98.
14. Reichenheim ME, Moraes CL, Hasselmann MH. Equivalência semântica da versão em português do instrumento Abuse Assessment Screen para rastrear a violência contra a mulher grávida. *Rev Saude Publica*. 2000;34(6):610-6.
15. Murray D, Cox JL. Screening for Depression During Pregnancy with the Edinburgh Depression Scale (EPDS). *J Reprod Infant Psychol*. 1990;8(2):99-107.
16. Biaggio AM, Natalício L, Spielberger CD. Desenvolvimento da forma experimental em português do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) de Spielberger. *Arq Bras Psiq*. 1977;29(3):31-44.
17. Brouwers EP, Van Baar AL, Pop VJ. Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. *Infant Behav Dev*. 2001;24(1):95-106.
18. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatria*. 2000;22(3):106-15.
19. Henrique IF, De Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni ML. Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50:199-206.
20. Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, Yando R, et al. Pregnancy anxiety and comorbid depression and anger: effects on the fetus and neonate. *Depress Anxiety*. 2003;17(3):140-51.
21. Dibaba Y, Fantahun M, Hindin MJ. The association of unwanted pregnancy and social support with depressive symptoms in pregnancy: evidence from rural Southwestern Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:135.
22. Gipson JD, Koenig MA, Hindin MJ. The effects of unintended pregnancy on infant, child, and parental health: a review of the literature. *Source Stud Fam Plan*. 2008;39(1):18-38.
23. Abajobir AA, Maravilla JC, Alati R, Najman JM. A systematic review and meta-analysis of the association between unintended pregnancy and perinatal depression. *J Affect Disord*. 2016;192:56-63.
24. Silva EP, Ludermir AB, Araújo TV, Valongueiro SA. Frequência e padrão da violência por parceiro íntimo antes, durante e depois da gravidez. *Rev Saúde Pública*. 2011; 45(6 ):1044-53.
25. Sarkar NN. The impact of intimate partner violence on women's reproductive health and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28(3):266-71.
26. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(7):613-26.
27. Russell EJ, Fawcett JM, Mazmanian D. Risk of obsessive-compulsive disorder in pregnant and postpartum women: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(4):377-85.
28. Rocha PC, Alves MT, Chagas DC, Silva AA, Batista RF, Silva RA. Prevalence of illicit drug use and associated factors during pregnancy in the BRISA cohort. *Cad Saude Publica*. 2016;32(1):1-13.
29. Kassada DS, Marcon SS, Pagliarini MA, Rossi RM. Prevalência do uso de drogas de abuso por gestantes. *ACTA Paul Enferm*. 2013;26(5):467-71.

**How to cite:**

Albuquerque DS, Campos EM, Santos JP, Rodrigues JP, Araujo IW, Lima IL, et al. Mental disorders and obstetric diseases in high risk gestations. *Rev Med UFC*. 2019 jul-set;59(3):11-19.



# Síndrome de Burnout em médicos residentes

## Burnout syndrome in resident physicians

Natália Martins Falcão<sup>1</sup>. Eugênio de Moura Campos<sup>2</sup>. Dafne de Albuquerque Simão<sup>3</sup>. Nathália Silva Sena<sup>2</sup>.  
Mônica Taynara Muniz Ferreira<sup>2</sup>.

1 Hospital de Saúde Mental Frota Pinto, Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.  
3 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

A Síndrome de Burnout caracteriza-se pela tríade de exaustão emocional, baixa realização profissional e sentimentos de desrealização. **Objetivo:** analisar a prevalência da Síndrome de Burnout e aspectos relacionados em médicos residentes do Hospital Universitário Walter Cantídio no período de novembro a dezembro de 2017. **Metodologia:** trata-se de estudo quantitativo e descritivo, com coleta de dados a partir de questionários estruturados aplicados com 158 médicos residentes. Os resultados foram analisados estatisticamente utilizando o dispositivo SPSS 22.0, sendo realizados os testes do Qui-Quadrado de Pearson e o Teste Exato de Fisher. **Resultados:** os resultados apontam que 68,7% (101) dos residentes apresentam níveis elevados de Síndrome de Burnout. Através da Escala de Sonolência Diurna de Epworth, identificamos que 19,7% trazem como resultado índice muito patológico. Observamos que não há influência estatística significativa do sexo ( $p=0,637$ ) e da especialidade ( $p=0,127$ ) na incidência da Síndrome de Burnout e que não há associação entre portadores de Síndrome de Burnout Grave e índices elevados de sonolência diurna ( $p=0,340$ ). **Conclusão:** conclui-se que os médicos residentes apresentam grau elevado de Síndrome de Burnout e altos índices patológicos de sonolência diurna. Assim, faz-se necessário mudanças nessa modalidade de formação.

**Palavras-chave:** Esgotamento profissional. Educação continuada. Internato e residência. Recursos humanos.

### ABSTRACT

Burnout Syndrome is characterized by the triad of emotional exhaustion, low professional achievement and feelings of derealization. **Objective:** analyze the prevalence of Burnout Syndrome and related aspects in resident physicians of Hospital Universitário Walter Cantídio from November to December 2017. **Methodology:** it is a quantitative and descriptive study, with data collection from structured questionnaires applied with 158 resident physicians. The results were analyzed statistically using the SPSS 22.0 device, with the Pearson Chi-Square tests and the Fisher's Exact Test. **Results:** the results indicate that 68.7% (101) of the residents have high levels of Burnout Syndrome. Through the Epworth diurnal sleepiness scale, we found that in 19.7% they bring as a result very pathological index. We observed that there was no significant statistical influence of the sex ( $p = 0.637$ ) and the specialty ( $p = 0.127$ ) on the incidence of Burnout Syndrome and that there was no association between Severe Burnout Syndrome and elevated daytime sleepiness indexes ( $p = 0,340$ ). **Conclusion:** it is concluded that resident physicians have a high degree of Burnout Syndrome and high pathological indices of daytime sleepiness. Thus, changes in this type of training are necessary.

**Keywords:** Burnout, professional. Education, continuing. Internship and residency. Human resources.

**Autor correspondente:** Natália Martins Falcão, Avenida Oliveira Paiva, 1090, Cidade dos Funcionários, Fortaleza, Ceará. CEP: 60822-131. Telefone: +55 85 99505-5650. E-mail: nataliamfalcao@gmail.com

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

Recebido em: 27 Ago 2018; Revisado em: 16 Out 2018; Aceito em: 07 Nov 2018.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Burnout, conforme o próprio nome sugere, consiste em um estado de exaustão física e mental, decorrente da vida profissional. A rigor, constitui-se a partir de três dimensões predominantemente afetadas no indivíduo: exaustão emocional, despersonalização e baixos níveis de realização pessoal no trabalho.<sup>1</sup>

Não existe padrão único, rígido e fixo acerca do diagnóstico e tratamento da doença. Não temos, por exemplo, sua presença codificada nas versões mais atuais do Código Internacional de Doenças (CID-10), bem como do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM-V)<sup>2,3</sup> como uma entidade específica. A síndrome vem sendo considerada na CID-10 como pertencente ao diagnóstico de Transtorno de Adaptação (F43.2) e/ou problemas relacionados com o emprego e desemprego (Z56).

O diagnóstico da Síndrome de Burnout é eminentemente clínico, entretanto, os estudos realizados sobre o tema utilizam como suporte ao diagnóstico o emprego de instrumentos que auxiliam também na tomada de decisão quanto ao projeto terapêutico.

Um agravante da Síndrome de Burnout, principalmente no que diz respeito ao aumento nos níveis de exaustão, é a qualidade do sono. Esta síndrome associada aos distúrbios do sono pode provocar diversas consequências sérias ao indivíduo, como transtorno de ansiedade, depressão, abuso de drogas, pensamentos suicidas, abandono, baixa motivação para o aprendizado e baixo desempenho acadêmico.<sup>4</sup>

Dentre os profissionais, sabe-se que os médicos estão diariamente expostos a uma grande carga de estresse, especialmente no período da Residência Médica. Existem poucos estudos no Brasil direcionados aos profissionais de saúde. O conhecimento minucioso deste tema é relevante visto que podem ocorrer graves injúrias aos profissionais portadores deste transtorno que não são diagnosticados e tratados precocemente. Nesse sentido, o presente estudo tem por objetivo analisar a prevalência da Síndrome de Burnout e aspectos relacionados em médicos residentes do Hospital Universitário Walter Cantídio no período de novembro a dezembro de 2017.

## METODOLOGIA

Trata-se de estudo quantitativo e descritivo, com coleta de dados a partir de questionários estruturados. A pesquisa foi realizada entre os médicos residentes do Hospital Universitário Walter Cantídio no período de novembro a dezembro de 2017. Os sujeitos da pesquisa responderam a um caderno de resposta auto informativo, não identificado, contendo um questionário sociodemográfico, além do Inventário de Burnout de Maslach e da Escala de Sonolência Diurna de Epworth. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio e esteve de acordo com os critérios estabelecidos pela Declaração de Helsinki. Os resultados foram codificados e tabelados e posteriormente analisados estatisticamente utilizando o dispositivo SPSS 22.0, sendo realizados os Testes do Qui-Quadrado de Pearson e o Teste Exato de Fisher.

## RESULTADOS

Do total de 206 residentes, 76,6% (158) responderam os questionários. Destes, temos que 97 são do sexo feminino e 61 do masculino. Com relação às grandes áreas de especialização, obtivemos a seguinte contagem: 17 residentes de Pediatria, 82 de Clínica Médica e 39 de Clínica Cirúrgica. Residentes de ginecologia e obstetrícia não foram incluídos neste trabalho.

Os resultados apontam que 68,7% (101) dos residentes apresentaram níveis elevados de Síndrome de Burnout. Destes 69,5% (41) são homens, e 68,2% (60) mulheres. Ao avaliarmos os dados do nosso estudo através do teste do Qui-quadrado de Pearson e do Teste Exato de Fisher, observamos que não há influência estatística significativa do sexo ( $p=0,637$ ) e da especialidade ( $p=0,127$ ) na incidência da Síndrome de Burnout. Encontramos também, que não há associação entre portadores de Síndrome de Burnout Grave e índices elevados de sonolência diurna ( $p= 0,340$ ), ou seja, residentes portadores de sonolência diurna elevada não apresentam maior incidência de Síndrome de Burnout Grave do que a população de residentes geral.

Analisando os dados obtidos através da Escala de Sonolência Diurna de Epworth, identificamos que 43,5% dos residentes apresentam índices de sonolência diurna considerados normais, 36,7% apresentam níveis patológicos e 19,7% trazem como resultado índice muito patológico. Ao avaliarmos a Síndrome de Burnout e a sonolência diurna conjuntamente, constatamos que não há associação entre estas variáveis ( $p=0,34$ ). Nesse sentido, são apresentadas a seguir as Tabelas 1 e 2. Quando aferimos conjuntamente os índices de sonolência diurna elevada e o sexo, encontramos uma associação positiva ( $p= 0,004$ ), ou seja, estatisticamente, homens apresentam índices maiores de sonolência diurna elevada do que as mulheres. Aferimos também que não há associação entre a especialidade e o índice elevado de sonolência diurna ( $p=0,655$ ).

**Tabela 1.** Síndrome de Burnout e sonolência diurna correlacionadas com o sexo.

Condição de saúde	Masculino	Feminino	P
Síndrome de Burnout Grave	60 (68,2%)	41 (69,5%)	0,637
Sonolência Diurna Muito Patológica	27 (27,3%)	6 (8,5%)	0,004

**Tabela 2.** Síndrome de Burnout e sonolência diurna correlacionadas com a especialidade.

Condição de saúde	Clínica	Cirúrgica	Pediátrica	P
Síndrome de Burnout Grave	50 (61%)	29 (74,4%)	14 (82,4%)	0,127
Sonolência Diurna Muito Patológica	14 (17,1%)	7 (17,9%)	6 (35,3%)	0,655

## DISCUSSÃO

A residência médica trata-se de um período de extrema sobrecarga física e emocional para o médico residente. Além de ser um período em que é necessário um grande número de horas de estudo, o médico é forçado a desenvolver rapidamente as novas habilidades da especialidade e passa a lidar com longas jornadas de trabalho, estando responsável pela vida de paciente potencialmente graves, sendo submetido a pressões internas e sociais que levam ao médico a exigência de atingir um ideal irreal de perfeição. Somado a isso, tem-se a baixa remuneração financeira que por vezes leva o residente a utilizar o seu possível tempo livre em outras atividades de trabalho, visando uma melhor remuneração financeira e culminando numa carga de trabalho e estresse ainda maiores.

As longas jornadas de trabalho, o pouco tempo para descanso, a cobrança de preceptores e pacientes levam ao aumento da responsabilidade profissional e a diminuição do tempo para vida social.<sup>5</sup>

A avaliação da prevalência da síndrome de Burnout não demonstrou diferença significativa entre homens e mulheres, o que contradiz a literatura. Normalmente, mulheres apresentam níveis mais elevados em escalas que avaliam ansiedade e depressão. Um estudo da Escola Paulista de Medicina de 1998 avaliou o potencial de diversas situações ansiogênicas que ocorriam com os médicos residentes, encontrando que as mulheres apresentavam maiores escores em nível de ansiedade antecipatória que os homens. Este mesmo estudo, ao discutir a etiologia deste quadro sindrômico, traz as seguintes situações como principais fatores etiológicos: privação de sono, excessiva carga de trabalho, responsabilidade profissional, mudanças frequentes das condições de trabalho e a competição entre os residentes.<sup>6</sup>

Os valores equiparados da síndrome de Burnout entre homens e mulheres neste estudo e a ausência de associação estatística entre Síndrome de Burnout e o sexo podem ser decorrentes de ambos os sexos estarem submetidos às mesmas obrigações durante a residência médica. Em seu artigo, Assaiag<sup>5</sup> avalia a possibilidade de as mulheres médicas se obrigarem a assumir uma postura semelhante a do sexo masculino durante o trabalho, modificando sua posição com relação à própria saúde e a qualidade de vida, vindo daí a similaridade da prevalência da síndrome de Burnout entre os sexos.

Com relação à sonolência diurna, os homens apresentaram índices patológicos de 27,3 %, porcentagem bem maior que as mulheres, que pontuaram somente 8,5%, ocorrendo associação positiva entre sonolência diurna e o sexo ( $p=0,004$ ). Estes

valores estão de acordo com a literatura que demonstra que homens apresentam postura de risco com relação à própria saúde, levando mais tempo para procurarem auxílio médico especializado.<sup>7</sup>

Em nosso estudo, a presença de síndrome de Burnout grave foi caracterizada quando da existência de escores elevados em qualquer um dos três domínios (exaustão emocional, despersonalização ou baixa realização pessoal), conforme orientado pelos autores do Inventário de Maslach, e seguindo a Tabela 3, conforme apresentada a seguir.

**Tabela 3.** Range dos escores indicando o nível de Burnout por subescala.

Subescala	Baixo	Moderado	Alto
Exaustão emocional	0-16	17-26	27+
Despersonalização	0-6	07-12	13+
Realização pessoal	39 <sub>+</sub>	32-38	0-31

Em relação à prevalência da Síndrome de Burnout, 68,7% (101) dos residentes apresentaram níveis elevados. Com relação à presença de Síndrome de Burnout e Sonolência Diurna Patológica, os maiores valores foram encontrados na especialidade de Pediatria, entretanto, após análise estatística, não se encontrou associação entre Síndrome de Burnout e especialidade médica ( $p=0,127$ ) e nem entre sonolência diurna e especialidade médica ( $p=0,655$ ) o que traz um achado diferente dos estudos nacionais. Na maioria dos estudos nacionais e internacionais, a especialidade com índices mais elevados de Síndrome de Burnout e de sonolência diurna patológica são as especialidades cirúrgicas.

## CONCLUSÕES

A maioria dos médicos residentes percebe o período da Residência Médica como uma etapa de suas vidas associada à baixa qualidade de vida e a altos níveis de estresse físico e emocional. O grande número de residentes apresentando grau elevado de Síndrome de Burnout e índices patológicos de sonolência diurna demonstra que faz-se necessário mudanças no modo de treinamento da residência médica, bem como a disponibilização de uma equipe de suporte psicossocial ao médico residente visto que a presença da Síndrome de Burnout e da sonolência diurna patológica podem acarretar danos não só aos médicos em formação, mas também aos pacientes, cuidados por profissionais adoentados. Mais pesquisas sobre este tema se fazem necessárias.

## REFERÊNCIAS

- Freudenberger HJ. Staff burn-out. J Soc Issues. 1974;30(1):159-65.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). [place unknown]: American

Psychiatric Pub; 2013 [Acesso em: 20 ago 2017]. Disponível em: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>

- World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. [place unknown]: World

Health Organization; 2004 [Acesso em: 20 ago 2017]. Disponível em: <https://www.cid10.com.br/>

4. Pagnin D, Queiroz V. Influence of burnout and sleep difficulties on the quality of life among medical students. Springerplus. 2015;4(1):676.

5. Asaiag PE, Perotta B, Martins MD, Tempski P. Avaliação

da qualidade de vida, sonolência diurna e burnout em médicos residentes. Rev Bras Educ Med. 2010;34(3):422-9.

6. Martins LA. Natureza e magnitude do estresse na residência médica. Rev Assoc Med Bras. 1998;44(1):28-34.

7. Dickstein LJ, Stephenson JJ, Hinz LD. Psychiatric impairment in medical students. Acad Med. 1990;65(9):588-93.

**Como citar:**

Falcão NM, Campos EM, Simão DA, Sena NS, Ferreira MT. Síndrome de Burnout em médicos residentes. Rev Med UFC. 2019 jul-set;59(3):20-23.

# Rectal distention increases the frequency and duration of transient lower esophageal sphincter relaxations in anesthetized dogs - a putative rectoesophageal reflex

## Distensão retal aumenta a duração do relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior em animais anestesiados - reflexo reto-esofágico

Jose Ronaldo Vasconcelos Graça<sup>1</sup>. Jose Ricardo Cunha Neves<sup>1</sup>. Sidney Wendell Goiana da Silva<sup>1</sup>. Willy Okoba<sup>1</sup>.

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

### ABSTRACT

**Introduction:** The esophagus is subject to frequent reflux of gastric contents as a normal phenomenon during episodes of transient lower esophageal sphincter relaxation (tLESR), responsible too, for pathologic reflux. However, pathologic reflux is mostly associated with reflux of acid contents. Distending the stomach provokes an increase in frequency of tLESR. **Objective:** To investigate the effect of distending the rectum on the tLESR and possible involved pathways. **Methods:** Forty four (Protocol: 096/07) street dogs were selected and divided into respective protocols: Rectal distention (RD), Gastric distention (GD), RD+GD, Atropine+RD, Hexamethonium+RD, Baclofen+RD, Bilateral Pudendal nerve section+RD and Spinal cord transection+RD. We determined and compared the tLESR of each group and subjected data to statistical analysis. Values of  $p < 0.05$  were regarded as statistically significant. **Results:** RD provoked a significant increase in the tLESR just as GD, with RD+GD provoking the highest value of tLESR. This increase in tLESR due to RD was prevented in A+RD, B+RD, Bilateral Pudendal nerve section+RD and Spinal cord transection+RD but not Hexamethonium+RD protocols. **Conclusion:** RD is a significant inducer of an increase in tLESR with participation of muscarinic and GABA $\beta$ , sensitive and spinal cord neurons, but not nicotinic receptors.

**Keywords:** Esophago-gastric junction. Rectum. Dogs.

### RESUMO

**Introdução:** O esôfago é sujeito a episódios frequentes e fisiológicos de refluxo durante o intervalo do relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (tLESR). Ao mesmo tempo, o tLESR é responsável pelo refluxo patológico, envolvendo conteúdo ácido. A distensão gástrica (GD) provoca aumento de episódios de tLESR. **Objetivo:** Investigar o efeito da distensão retal (RD) sobre tLESR e os mecanismos envolvidos. **Métodos:** 44 cães de rua foram aleatoriamente distribuídos conforme os protocolos respectivos: RD, GD, RD+GD, Atropina (A)+RD, Hexametônio+RD, Baclofeno (B)+RD, secção bilateral do nervo pudendo+RD e secção total da corda espinhal +RD. Comparamos os dados de tLESR de cada grupo e submetemos à análise estatística. Valor  $p < 0,05$  foi determinado como significante. **Resultados:** RD provocou aumento significado do tLESR, semelhante à GD, enquanto RD+GD resultou em valores ainda maiores de aumento do tLESR. O aumento do tLESR foi abolido nos seguintes protocolos: A+RD, B+RD, secção bilateral do nervo pudendo+RD e secção total da corda espinhal +RD, mas não no protocolo Hexametônio+RD. **Conclusão:** RD provoca aumento significado do tLESR em animais sedados e envolve a participação muscarínica, GABA $\beta$ , vias sensoriais ascendentes e eferentes. Não há participação dos receptores nicotínicos.

**Palavras-chave:** Junção esôfago-gástrica. Reto. Cães.

**Corresponding author:** José Ricardo Cunha Neves, Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Rua Gerardo Rangel, 100, Derby, Sobral, Ceará. CEP: 62042-280. Telefone: +55 88 3611-8000. E-mail: josericardoneves@gmail.com

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

Received: 05 Dec 2017; Revised: 08 Dec 2018; Accepted: 08 Dec 2018.



## INTRODUCTION

The esophagus is subject to frequent reflux of gastric contents despite the activity of major antireflux barriers which protect it from deleterious effects of reflux: the crural diaphragm and the lower esophageal sphincter (LES).<sup>1</sup> Physiologically, reflux of gastric contents into the esophagus is a normal phenomenon, occurring primarily during episodes of transient lower esophageal sphincter relaxation (tLESR). In patients with gastroesophageal reflux disease (GERD), tLESR is the dominant mechanism involved in pathologic reflux. In fact, the tLESR frequency does not differ notably between healthy individuals and GERD patients, although tLESRs are more likely to be associated with acid reflux in GERD patients.<sup>2</sup>

The major stimulus for tLESR is the post-prandial gastric distention, via activation of a reflex pathway involving mechanoreceptors located in the subcardial area, vagal afferents, nucleus of the tractus solitarius (NTS) in the brainstem, as well as inhibitory efferents to the LES.<sup>3</sup> In addition to this inhibitory reflex, other inhibitory reflexes originating from the small intestine or the colons also influence the behaviour of the esophago-gastric junction, either directly or by modulating gastric tonus.<sup>4,5</sup> For instance, healthy individuals subjected to voluntary obstipation present a gastric emptying delay of test meals.<sup>6</sup> In addition, a revision of literature shows that the prevalence of GERD symptoms in patients with inflammatory bowel disease is approximately 54%,<sup>7</sup> an index which increases in patients with dominating constipation symptoms *vis-a-vis* diarrheic subjects.<sup>8</sup> Probably this phenomenon is attributed to fermentation of undigested starch by colonic microbioma which generates short-chain fatty acids and hydrogen<sup>9</sup> that elicit viscerovisceral feedback in healthy subjects,<sup>3</sup> provoking a distention of the proximal stomach thus triggering tLESR.<sup>10</sup>

In pre-clinical studies with dogs, it was observed by esophageal manometry and pH monitoring that they possess a capacity for spontaneous GER during tLESRs, of similar characteristics to that of the human being.<sup>11</sup> Since gastric distention and colonic dilation due to gas from undigested starch can trigger tLESR, the aim of the present study was to investigate whether: i) mechanical distention of a rectal balloon alters the frequency of tLESR in dogs ii) the possible pathways responsible for this phenomenon.

## MATERIALS AND METHODS

### Animals

Forty four (44) healthy adult male mongrel (street) dogs (from 12 to 18 kg) were used in our protocols. They were monitored over an 18-hour period up to the end of the experiments, which consisted of fasting for 16 hours, before undergoing experimental protocols that lasted up to 2 hours. Natural day-night exposure, fasting, handle and care issues were strictly adhered to, respecting ethical principles. All animals had access to water *ad libitum* until 2 hours before the

experiments. All procedures were approved by the local Ethical Committee for Animal Experiments (Protocol: 096/07).

### Measurement of transient lower esophageal sphincter relaxations

We adopted the technique proposed originally by Dent, but perfected by Murray and cols.<sup>12</sup> Animals were sedated with ketamine/xylazine (10/20 mg/Kg – IM; UNIVET® São Paulo/BAYER®, São Paulo, Brazil). Additional doses were administered to maintain the palpebral reflex inhibited whenever needed. An eight-lumen Dent sleeve catheter was introduced *per os* to measure intra-gastric, LES and esophageal pressures. The catheter had four side-holes radially distributed at 90° from each other and used to monitor the LES-pressures, 3 side-holes notably at 3, 8 and 13 cm proximal to the LES were used to record the esophageal pressures, and one side-hole 5 cm distal to the LES to record intra-gastric pressures. The stomach was insufflated with air via the central tube. The catheter set up was perfused with tap-water (0.5mL/min) using a low-compliance manometric perfusion pump – Viote System®, São Paulo, SP-Brazil. An air-perfused tube was orally introduced and positioned in the pharynx to register swallowing signals. All signals were amplified and acquired on a personal computer at 10 Hz (PowerLabSystem, ADInstruments™, Bella Vista, NSW, Australia). Three ml of distilled water was injected into the pharynx through the pharyngeal catheter to induce swallows.

#### a. Study Protocols

A summary of the protocols has been illustrated in Figure 1.

##### Protocol I (n=4)

Immediately after a 45-minute basal period, the stomach was insufflated with air (50 ml/Kg) during two minutes. Subsequently, the LES and esophageal pressures were continuously monitored for 45 minutes. This technique has been used by other authors as a reliable means of triggering tLESR in dogs<sup>13</sup> (Figure 1).

##### Protocol II (n=4)

After the end of the basal period, 4 animals underwent a rapid and sustained rectal distention, by insufflating a latex balloon up to a volume of 5 ml/Kg, followed by monitoring the intra-gastric, LES and esophageal pressures over 45 minutes (Figure 1).

##### Protocol III (n=5)

After the basal period, we insufflated the stomach with air (50 ml/Kg) during two minutes and monitored the intra-gastric, LES and esophageal pressures for 45 minutes. This procedure was followed with the distention of the rectum, by insufflating the positioned latex balloon at a fixed and quick rate, (5 ml/Kg). Subsequently, gastric, LES and esophageal pressures were monitored over 45 minutes (Figure 1).

## b. Neurohumoral mechanisms

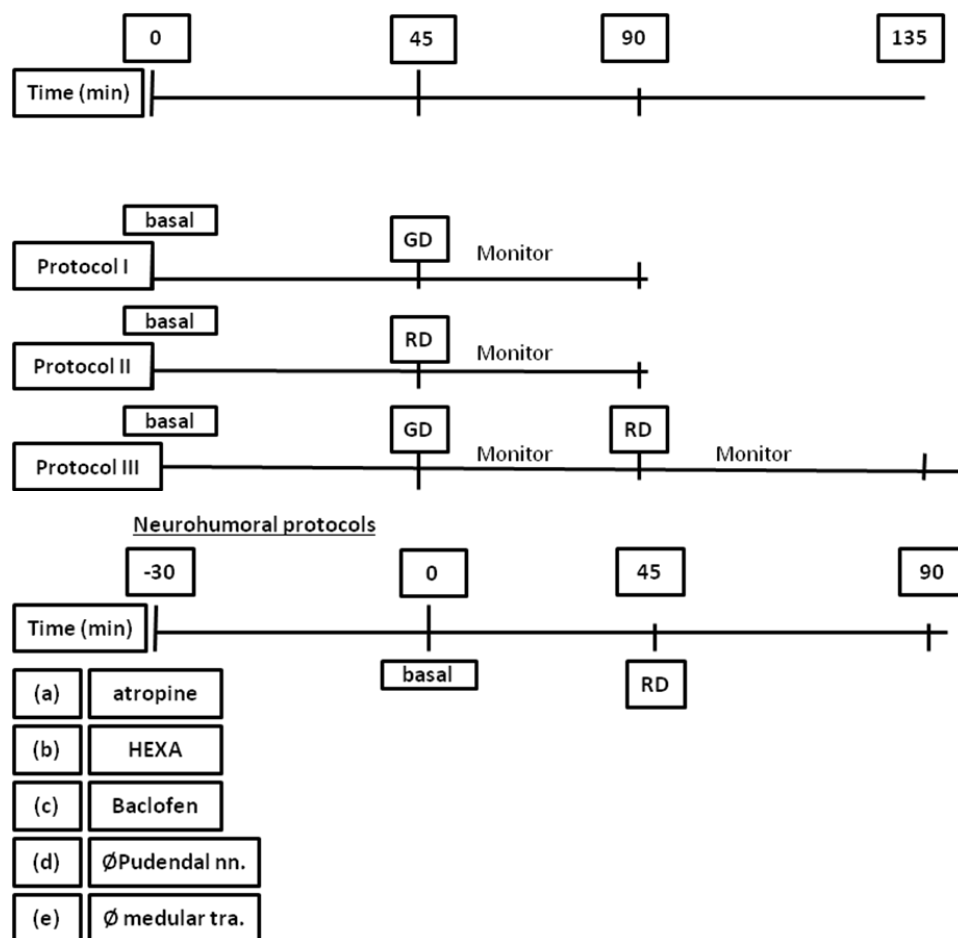
### Pharmacological protocol

In a separate group, animals were subjected to protocol II, 30 minutes after, either Atropine (0.15 mg/kg, n=4), hexamethonium (10 mg/kg, n=4) or Baclofen (7.0 µg/Kg, n=3) was administered (i.v. bolus) (Figure 1).

### Surgical protocol

Four animals underwent bilateral section of the pudendum nerves, while another 4 were submitted to a lumbar spinal cord transection (between L3-L4), before both groups undergoing protocol II. (Figure 1).

**Figure 1.** Illustration summarizing the experimental protocols (time bars not drawn to scale). After the basal period, the animals were submitted to a gastric (GD), rectal (RD) or gastric+rectal distention (GD+RD) with air or a latex balloon; respectively for the protocols I, II and III. In protocols involving neurohumoral mechanisms investigation, the animals were pre-treated with intravenous doses of (a) atropine (0.15 mg/Kg), (b) hexamethonium (10 mg/Kg), (c) baclofen (7.0 g/Kg), (d) surgical bilateral pudendum nerve section (Ø pudental nn.) or (e) lumbar spinal cord transection (Ø medulla tra.) prior to rectal distention.



### Data and Statistical Analysis

Gastroesophageal motility index were calculated as described by Jensen.<sup>14</sup> Transient lower esophageal sphincter relaxation was defined as a decrease in lower esophageal sphincter pressure with the following characteristics: (a) a decreasing rate of at least 1 mmHg/s; (b) absence of a swallow, 2 seconds before tLESR's onset; (c) difference in abdominal pressure < 2mmHg sustained for at least 3 seconds.<sup>2</sup> The basal LES pressure was defined as the mean pressure of the four radial-sided holes, relative to the respective intra-gastric pressure.

The latency was defined as the interval between the onset of gastric or rectal distention and the onset of the first tLESR. Rate of tLESR (events/h), gastric and LES pressures (mmHg), latency (minutes) and tLESR duration (seconds) were calculated with reference to the respective mean of basal period.

Data was expressed as mean±S.E.M. Thereafter, we used Student's t-test when comparing two groups, while we adopted ANOVA with regard to more than two groups. Values of  $p < 0.05$  were regarded as statistically significant.

## RESULTS 1

### Gastric and rectal distention

As illustrated in **Table 1**, gastric distention (GD) significantly increased the frequency of tLESR ( $6.0 \pm 1.0$  vs  $2.8 \pm 0.8$  events/h), but did not modify gastric or LES pressure. Furthermore, GD significantly decreased the latency but increased the duration of tLESR.

While rectal distention (RD) provoked a significant increase in the frequency of tLESR, it did not evoke changes in gastric or LES pressure. Similarly, RD decreased ( $p < 0.05$ ) the latency but increased the duration of tLESR.

Ultimately, GD+RD evoked the highest recorded rate of tLESR ( $9.5 \pm 2.5$  events/h), whether compared to the basal period ( $2.8 \pm 0.8$ ), gastric ( $6.0 \pm 1.0$ ) or rectal distention alone ( $5.2 \pm 1.8$ ). This protocol significantly decreased the latency, increased the duration of tLESR; however, it didn't change neither the gastric, nor the LES.

### Neurohumoral mechanisms

#### a. Pharmacological studies

Pre-treatment with atropine prevented the increase in the rate of tLESR due to RD, but decreased the LES pressure ( $15 \pm 3.2$ ), as **Table 2** shows. Atropine pre-treatment however, evoked no changes in the gastric pressure, latency, or the duration of tLESR.

Pre-treatment with hexamethonium did not prevent the increase in tLESR due to RD ( $5.6 \pm 2.3$  events/h). This treatment decreased both LES and gastric pressures, but did not modify the effects of RD on either the latency or the duration of tLESR.

Pre-treatment with baclofen prevented the increase in events of tLESR due to RD. Despite both LES and gastric pressure increasing ( $p < 0.05$ ) following baclofen pre-treatment, it did not modify the effect of RD on the latency or duration of tLESR.

#### b. Neural pathways

As illustrated in **Table 3**, sectioning of the pudendum nerves bilaterally prevented the increase in frequency of tLESR due to RD, ( $2.0 \pm 1.7$ , vs  $2.4 \pm 0.9$ , vs  $5.2 \pm 1.8$  events/h,  $p > 0.05$ ) respectively, whereas the LES and gastric pressures remained unchanged. However, this procedure prevented both a decrease ( $p < 0.05$ ) in the latency of the lower esophageal sphincter, as well as an increase in the duration of tLESR, when compared to basal and sham operated animals.

Lumbar spinal cord transection prevented the increase in the frequency of RD-induced tLESR, when compared to basal values and sham animals ( $2.5 \pm 1.5$ , vs  $2.4 \pm 0.9$ , vs  $5.2 \pm 1.8$  events/h,  $p > 0.05$ ). The procedure did not change the LES or gastric pressures. Just as pudendum nerve transection, this procedure prevented both a decrease in the latency and an increase in the duration of tLESR due to RD.

**Table 1.** Effects of gastric distention, rectal distention or gastric and rectal distention combined, on the rate (per hour), latency before the first episode (min) and mean duration (sec) of transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations (tLESR) and mean resting Lower Esophageal Sphincter (LES) and Intra-Gastric pressures, in anesthetized dogs.

Groups/Period	tLESR/hr	Latency (min)	Duration(s)	Pressure (mmHg)	
				LES	Gastric
Basal (n=26)	$2.8 \pm 0.8$	$29.0 \pm 4.0$	$17.0 \pm 0.8$	$23.5 \pm 2.5$	$3.3 \pm 0.5$
GD (n=5)	$6.0 \pm 1.0^*$	$3.5 \pm 1.5^*$	$44.5 \pm 5.1^*$	$20.5 \pm 3.5$	$4.5 \pm 1.5$
RD (n=5)	$5.2 \pm 1.8^*$	$6.8 \pm 2.5^*$	$42.5 \pm 5.4^*$	$20.3 \pm 2.5$	$2.7 \pm 1.7$
GD+RD (n=4)	$9.5 \pm 2.5^*$	$4.5 \pm 1.5^*$	$46.6 \pm 4.5^*$	$23.8 \pm 4.7$	$4.0 \pm 2.5$

a. The total number of tLESR recorded in all animals over the initial 45min was considered as Basal (n=26), before being subjected to gastric distention (GD) by insufflating air through an oral-intragastric placed canula (gastric distention, n=5). \* $p < 0.05$  vs. Basal ('t'-Student Test).

b. The total number of tLESR recorded in all animals over the initial 45min was considered as Basal (n=26), before being subjected to rectal distention (RD) by insufflating with air, a rectal positioned-latex balloon (RD, n=5). \* $p < 0.05$  vs. Basal ('t'-Student Test).

c. The total number of tLESR recorded in all animals over the initial 45min was considered as Basal (n=26), before being subjected to gastric distention by insufflating air through an oral-intragastric placed canula, followed by rectal distention by insufflating with air, a rectal positioned-latex balloon (GD+RD, n=5). \* $p < 0.05$  vs. Basal ('t'- Student Test).

**Table 2.** Effects of Atropine, Hexamethonium and Baclofen pre-treatment on the rate (per hour) of transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations (tLESR), latency before the first episode (min), mean duration (sec) of transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations (tLESR) and mean resting Lower Esophageal Sphincter (LES) and Intra-Gastric pressures (IGP) due to Rectal distention in anesthetized dogs.

Groups/Period	tLESR/hr	Latency (min)	Duration(s)	Pressure (mmHg)	
				LES	IGP
Basal (n=26)	2.8±0.8	29.0±4.0	17.0±0.8	23.5±2.5	3.3±0.5
S+RD (n=5)	5.2±1.8*	6.8±2.5*	42.5±5.4*	20.3±2.5	3.7±1.7
A+RD (n=4)	3.2±2.0#	26.8±2.5#	18.5±5.4#	15±3.2*#	4.5±1.2
H+RD (n=4)	5.6±2.3*	8.5±2.2*	36.5±13.7*	9.7±3.5*#	1.7±1.6#*
B+RD (n=4)	1.9±0.9#	27.8±2.3#	12.5±5.4#	35±3.2*#	5.5±1.6#*

\*p<0.05 vs. Basal, -# p<0.05 vs saline.

a. The total number of tLESR recorded in all animals over the initial 45min were considered as Basal (n=26), before being pre-treated to a dose of Saline (Saline, n=5), or Atropine (Atropine, 0.15mg/kg, i.v, n=4). After 30min, RD was executed in the pre-treated group. \*p<0.05 vs. Basal, -#p<0.05 vs saline -ANOVA followed by Student-Newman-Keuls test, (Basal vs A+RD, S+RD vs A+RD).

b. The total number of tLESR recorded in all animals over the initial 45min were considered as Basal (n=26), before being pre-treated to a dose of Saline (Saline, n=5), or Hexamethonium (10 mg/kg, i.v, n=4). After 30min, RD was executed in the pre-treated group. \*p<0.05 vs. Basal, -#p<0.05 vs saline, ANOVA followed by Student-Newman-Keuls test, (Basal vs H+RD, S+RD vs H+RD).

c. The total number of tLESR recorded in all animals over the initial 45min were considered as Basal (n=26), before being pre-treated to a dose of Saline (Saline, n=5), or baclofen (10mg/kg, i.v, n=4). After 30min, RD was executed in the pre-treated group. \*p<0.05 vs. Basal, -# p<0.05 vs saline - ANOVA followed by Student-Newman-Keuls test, (Basal vs B+RD, S+RD vs B+RD).

**Table 3.** The effects of bilateral pudendum resection (Ø Pudendal nn.) and medulla transection (Ø medular tra.) on the rate (per hour) of transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations (tLESR), latency before the first episode (min), mean duration (sec) of transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations (tLESR) and mean resting Lower Esophageal Sphincter (LES) and Intra-Gastric pressures due to Rectal distention in anesthetized dogs.

Groups/Period	tLESR/hr	Latency (min)	Duration	Pressure (mmHg)	
				LES	Gastric
Basal (n=18)	2.4±0.9	31.0±3.0	15.0±0.5	22.1±2.7	3.3±0.7
S+RD (n=5)	5.2±1.8*	6.8±2.5*	42.5±5.4*	20.3±2.5	3.7±1.7
Ø Pudendal nn. + RD (n=4)	2.0±1.7#	23.0±1.4#	19.5±7.4#	18.0±0.6	3.7±2.0
Ø medular tra. + RD (n=4)	2.5±1.5#	22.3±0.5#	17.5±4.5#	23.0±4.7	2.01±1.3

\*p<0.05 vs. Basal and # p<0.05 vs. Sham.

a. The animals were subjected to bilateral pudendum nerve resection (Ø Pudendal nn., n=4) or false surgery (Sham, n=5). Thereafter, the total number of tLESR recorded in the operated animals over the initial 45min were considered as Basal (Basal, n=18). Later, RD was executed in the pre-operated group. \*p<0.05 vs. Basal, -# p<0.05 vs Sham - ANOVA followed by Student-Newman-Keuls test, (Basal vs Ø Pudendal nn.+RD, S+RD vs Ø Pudendal nn.+RD).

b. The animals were subjected to medulla transection (Ø medular tra., n=4) or false surgery (Sham, n=5). Thereafter, the total number of tLESR recorded in the operated animals over the initial 45min were considered as Basal (Basal, n=18). Later, RD was executed in the pre-operated group. \* p<0.05 vs. Basal, -# p<0.05 vs Sham - ANOVA followed by Student-Newman-Keuls test, (Basal vs Ø medular tra.+RD, S+RD vs Ø medular tra.+RD).

## DISCUSSION

Our results showed that like GD, RD provoked a significant increase in the frequency of tLESR, without evoking changes in gastric or LES pressure. The latency of tLESR was significantly decreased, however with a shorter duration, just as similar due to GD. Rectal distention combined with gastric distention (RD+GD) evoked the highest increase in the frequency of tLESR, but provoked similar results on the latency and duration of tLESR-episode, just as either GD or RD. In a similar fashion, lumbar spinal cord transection as well as bilateral sectioning of the pudendi nerves prevented the increase in frequency of tLESR due to RD. The increase in the frequency of tLESR due to (RD+GD) was prevented by pre-treating our subjects with atropine and baclofen but not hexamethonium.

Conventional manometry is the gold standard in measuring esophageal pressure-characteristics.<sup>15</sup> Modern and improved manometry modes are readily available with highlight on the solid-state and bio-impedance manometry, which are thought to be more advantageous than the conventional water-perfused manometry. This is due to the fact they are less taxing in maneuvering despite the virtue of offering a high-frequency response thus a higher quality test than that of conventional manometry. However, further studies are warranted to prove that this advantage translates to significant superior results. Our laboratory has utilized the conventional manometry in carrying out other tests in other anterior publications.<sup>8</sup> As principle, manometry enables continuous measurement of the frequency of tLESR episodes with their simultaneous pressures, leading to a better comprehension of GERD, by identifying tLESR as the main permissive mechanism for GERD.<sup>16</sup> Using a low-compliance manometric perfusion technique, we obtained results on gastric and LES pressures which were similar to those published by others.<sup>3,17</sup> Despite past-dated by new and more sophisticated methods, the low-compliance manometric perfusion technique allowed for 'real time' manometry recording, during simultaneous insufflation of the stomach with air, through the central lumen.

For our study model, we selected the dog since liquid and gas reflux patterns in dogs occur during tLESR, in a similar pattern that is permissive to reflux of gastric contents, just as is in humans.<sup>11</sup> Since esophageal manometric and pH studies in awake dogs have similar tLESRs' characteristics as to humans, we are aware that a dog, in an awake state would be ideal, since general anesthesia abolishes spontaneous tLESR, unless the stomach is distended with large volumes of fluid.<sup>15</sup> Due to contention constraints, we sedated all subjects during the entire period of monitoring. Indeed, even under sedation, we recorded a significant increase in tLESR after RD, utilizing initially small air volumes, although the final accumulated volume was higher than that by others who didn't sedate their subjects.<sup>17</sup>

This methodological set up has been utilized before in other published studies. While Palheta<sup>8</sup> and Lehmann<sup>13</sup> utilized this method in developing their protocols involving GD in dogs, Youle had earlier proved that a painless RD in dogs elicited

significant effect in retarding gastric emptying of a solid meal.<sup>7</sup> Subsequently, Yin *et al* not only did utilize the RD protocol in provoking a retard in gastric emptying of solids, but also showed that the retard effect was preventable by prior treatment of subjects with mirtazapine. An increase in retard in gastric emptying is known to increase tLESR, just as GD.<sup>3</sup> Since RD is capable of provoking an increase in retard of gastric emptying, we researched on its direct effects on the tLESR; without necessary distending the stomach.

As a protective physiological reflex intended to prevent the propulsion of gaseous content to the duodenum, tLESR occurs as a physiological reflex due to increased gastric complacency hence decreasing gastric pressure, following ingestion of a meal or air.<sup>3</sup> Mechanically distending the stomach triggers tLESR by activating mechanoreceptors or chemoreceptors thought to be located in the subcardial area.<sup>17,18</sup> These receptors are vital in mediating the postprandial relaxation of the proximal stomach.<sup>3</sup> For a long time, gastric distention was thought to be the only stimulus for tLESR; by activating the reflex pathway involving the afferent gastro-vagal pathways, brainstem centers harboring, in particular, the nucleus tractus solitarius (NTS) and the inhibitory efferents to the LES.<sup>19</sup> However, recent publications show that distending the distal gut evokes inhibitory motility patterns of the proximal gut. For instance, infusing lactose or short-chain fatty acids in the proximal colon and its subsequent fermentation results to distention of the colon, which increases the frequency of reflux-associated-tLESR episodes.<sup>10</sup> Fermentation of sugar or short-chain fatty acid produces gas thought to activate colonic distention-sensitive chemoreceptors.<sup>20</sup> Activated chemoreceptors in the distended colon consequently release metabolic active peptides such as PYY and OLI, which, besides gas, stimulate mechanical receptors in the sub cardia and subsequently the tLESR.<sup>10,21</sup> Probably these peptides are agonistic to inhibitory neural pathways involved in ileal distention,<sup>22</sup> just as in gastrointestinal hypomotility induced by rectal distension.<sup>23</sup> These findings reinforce our hypothesis, that activated mechanoreceptors due to rectal distention are responsible for increased frequency of tLESR, as shown in Table 1, irrespective of gastric distention.<sup>4</sup>

In their work Nellgård concluded that nociceptors are involved too, besides activated rectal mechanoreceptors, in increasing the frequency of tLESR due to rectal distention.<sup>24</sup> Excitatory neurotransmitters, just as inhibitory, are vital to nociception activity. Nitric oxide (NO) is the most dominant nociception neurotransmitter with inhibitory property, while Acetylcholine and Tachykinins are the main excitatory neurotransmitters, whose activity in stimulating the LES remain unknown.<sup>2</sup> However, it has been reported that it is *quasi* impossible to analyse the nitrergic participation in animals, since they lack the enzyme neuronal NO-synthase, just as is the case of patients with *acalasia*.<sup>3</sup> In response to LES contraction due to Ca<sup>2+</sup>-influx via L- Ca<sup>2+</sup>-channels, endogenous Ca-dependent NO is produced at the myenteric plexus of LES to modulate LES-muscular activity.<sup>25</sup> On the contrary, an NO-receptor blocker prevents the occurrence of relaxing effects of constitutive-NO due to gastric distention;



a finding previously published by our laboratory.<sup>8</sup> In a similar fashion, tLESR remained unaltered in animals subjected to prior-bilateral pudendi and spinal cord resection (Table 3), suggesting a probable participation of the rectal sensory neuron and the parasympathetic tone afferent in modulating LES-tone due to rectal distention. Surgical nerve sectioning thus prevents inhibitory interneuronal NO-dependent transmission.

Atropine and baclofen pre-treatments, respectively, prevented an increase in tLESR:  $3.2 \pm 2.0$  vs  $2.8 \pm 0.8$  and  $1.9 \pm 0.9$  vs  $2.8 \pm 0.8$  (Table 2). These results indicate that the mechanism of tLESR due to RD involves both muscarinic and GABA $\beta$  receptors, corroborating with the findings of Lehmann who showed that activating GABA $\beta$  receptors could offer a solution to treating clinically persistent GERD.<sup>13</sup> As expected, activating GABA $\beta$  receptors provoked a negative agonist effect (Table 2). Similar to baclofen-protocols by Lehmann,<sup>13</sup> Mittal<sup>26</sup> demonstrated that pre-treating humans and dogs with doses of atropine, significantly reduced the frequency of tLESR due to gastric distention. The incapacity of hexamethonium to abolish this increase in tLESR due to RD, suggests the absent

participation of nicotinic ganglions, despite their abundant distribution all along the gastrointestinal tract and their pivot role in modulating gastric motility.<sup>27</sup> Literature holds that medullar brainstem centers, in particular the NTS, integrate sensory information from the stomach and pharynx, thereby controlling the triggering of tLESR and consequent reflux episodes.<sup>19</sup> Hence, reducing the frequency of reflux episodes, by inhibiting the triggering of tLESR, offers potential solutions for the treatment of reflux disease.

Our rectal distention-set up model explains the association of upper gut with low bowel symptoms simulating inflammatory such as bloating. Besides, this set up elucidates on the characterization of overlapping gut symptoms: frequent upper gastrointestinal symptoms alongside lower gut findings such as constipation and bloating. Basing on our results, this phenomenon involves neural, muscarinic and GABA $\beta$ , but not nicotinic mediation. In spite of the multifactorial characteristic of gastro-esophageal reflux disease-pathophysiology, we can establish that tLESR plays a crucial role, significantly modified by other factors such as rectal distention.

## REFERENCES

- Martin CJ, Dodds WJ, Liem HH, Dantas RO, layman RD, Dent J. Diaphragmatic contribution to gastroesophageal competence and reflux in dogs. *Am J Physiol.* 1992;263:G551-7.
- Hershovici T, Mashimo H, Fass R. The lower esophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:819-30.
- Zerbib F, Bruley des Varannes S, Scarpignato C, Leray V, D'Amato M, Rozé C, et al. Endogenous cholecystokinin in postprandial lower esophageal sphincter function and fundic tone in humans. *Am J Physiol.* 1998;275(6):G1266-73.
- Shafik A, El-Sibai O. Esophageal and gastric motile response to rectal distension with identification of a recto-esophagogastric reflex. *Int J Surg Investig.* 2000;1:373-9.
- Whorwell PJ, Clouter C, Smith CL. Oesophageal motility in the irritable bowel syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282:1101-2.
- Coremans G, Geypens B, Vos R, Tack J, Margaritis V, Ghooys Y, et al. Influence of continuous isobaric rectal distension on gastric emptying and small bowel transit in young healthy women. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16:107-11.
- Youle MS, Read NW. Effect of painless rectal distention on gastrointestinal transit of solid meal. *Dig Dis Sci.* 1984;29:902-6.
- Palheta MS, Graça JR, Santos AA, Lopes LH, Palheta RC, Souza MA. The participation of the nitrergic pathway in increased rate of transitory relaxation of lower esophageal sphincter induced by rectal distension in dogs. *Arq Gastroenterol.* 2014;2:102-6.
- Stephen AM, Haddad AC, Philipps SF. Passage of carbohydrate into the colon. Direct measurements in humans. *Gastroenterology.* 1983;85:589-95.
- Piche T, Zerbib F, Varannes SB, Cherbut C, Anini Y, Roze C, Le Quellec A, et al. Modulation by colonic fermentation of LES function in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000;278(4):G578-84.
- Patrikios J, Martin CJ, Dent J. Relationship of transient lower esophageal sphincter relaxation to postprandial gastroesophageal reflux and belching in dogs. *Gastroenterology.* 1986;90:545-51.
- Murray JA, Clouse RE, Conklin JL. Components of the standard oesophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2003;15(6):591-606.
- Lehmann A, Jensen JM, Boeckxstaens GE. GABA $\beta$  receptor agonism as a novel therapeutic modality in the treatment of gastroesophageal reflux disease. 2010;58:287-313.
- Jensen J, Lehmann A, Uvebrant A, Carlsson A, Jerndal G, Nilsson K, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations in dogs are inhibited by a metabotropic glutamate receptor 5 antagonist. *Eur J Pharmacol.* 2005;519(1-2):154-7.
- Cox MR, Martin CJ, Dent J, Westmore M. Effect of general anesthesia on transient lower oesophageal sphincter relaxations in the dog. *Aust NZ J Surg.* 1988;58:825-30.
- Sifrim D, Miao Y, Missotten T, Ni Y, Holloway R, Janssens J. Esophageal shortening and transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs) in cats. *Neurogastroenterol Motil.* 1998;10:98.
- Franzi SJ, Martin CJ, Cox MR, Dent J. Response of canine lower esophageal sphincter to gastric distension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1990;259:G380-5.
- Stakeberg J, Lehmann A. Influence of different intragastric stimuli on triggering of transient lower oesophageal sphincter relaxation in the dog. *Neurogastroenterol Motil.* 1999;11(2):125-32.
- Holloway RH. The anti-reflux barrier and mechanisms of gastro-oesophageal reflux. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14:681-99.

20. Maggi CA, Manzini S, Meli A. Contribution of neurogenic and myogenic factors in the response of rat proximal colon to distension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1987;252:G447-57.
21. Jain NK, Boivin M, Zinsmeister AR, Brown ML, Malagelada JR. Effect of ileal perfusion of carbohydrates and amylase inhibitor on gastrointestinal hormones and emptying. *Gastroenterology.* 1989;96:377-87.
22. Layer P, Peschel S, Schlesinger T, Goebell H. Human pancreatic secretion and intestinal motility: effects of ileal nutrient perfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1990;258:G196-201.
23. Qi H, Brining D, Chen JD. Rectal distension inhibits postprandial small intestinal motor activity partially via the adrenergic pathway in dogs. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(7):807-13.
24. Nellgård P, Jönsson A, Bojö L, Tarnow P, Cassuto J. Small-bowel obstruction and the effects of lidocaine, atropine and hexamethonium on inflammation and fluid losses. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40(3):287-92.
25. Salapatek AM, Fox-Threlkeld JE, Daniel EE. Mechanism of nitric oxide(NO)-induced LES relaxation involves intracellular calcium modulation (Abstract). *Gastroenterology.* 1996;110:A750.
26. Mittal RK, Holloway R, Dent J. Effect of atropine on the frequency of reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation in normal subjects. *Gastroenterol.* 1995;109(5):1547-54.
27. Farré R, Sifrim D. Regulation of basal tone, relaxation and contraction of the lower oesophageal sphincter. Relevance to drug discovery for oesophageal dis-orders. *Br J Pharmacol.* 2008;153:858-69.

**How to cite:**

Graça JR, Neves JR, Silva SW, Okoba W. Rectal distention increases the frequency and duration of transient lower esophageal sphincter relaxations in anesthetized dogs - a putative rectoesophageal reflex. *Rev Med UFC.* 2019 jul-set;59(3):24-31.

# Prevalence and factors associated with the generalized anxiety disorder among people living with HIV/AIDS in Brazilian outpatient clinics

## Prevalência e fatores associados a transtorno de ansiedade generalizado entre pessoas vivendo com HIV/AIDS em serviços ambulatoriais brasileiros

Rafael Dantas Santana<sup>1,2</sup>. Carolina Saraiva Nunes de Pinho<sup>2</sup>. Francisco Marto Leal Pinheiro Júnior<sup>2</sup>. Fabrício de Maicy Bezerra<sup>3</sup>. Malena Gadelha Cavalcante<sup>3</sup>. Eugênio de Moura Campos<sup>1</sup>. Roberto da Justa Pires Neto<sup>1</sup>.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Secretaria Municipal de Saúde, Fortaleza, Ceará, Brasil.

### ABSTRACT

**Introduction:** The Generalized Anxiety Disorder (GAD) is a chronic worrying disorder, which causes social and occupational impairment. **Objective:** The aim of this study was to estimate the prevalence of GAD among people living with HIV/AIDS (PLWHA) and to determine the associated socio-demographic and clinical factors. **Methodology:** We conducted a cross-sectional study between September 2014 and April 2015 at four HIV outpatient clinics in Fortaleza, Northeastern Brazil. We surveyed 257 individuals living with HIV/AIDS, aged > 18-years, of both sexes. Four modalities of instruments were used to collect the data: a socio-demographic questionnaire; the Mini International Neuropsychiatric Interview; the Hamilton's Anxiety Scale; and chart data. **Results:** GAD prevalence was 14%. Female sex, CD4 200-500 versus < 200, CD4 > 500 versus < 200 and being homeless were associated in the multivariate model. **Conclusion:** The study demonstrates the necessity of proactively addressing mental health as well as physical health issues in HIV+ individuals.

**Keywords:** Mental health. Anxiety disorder. Acquired immunodeficiency syndrome.

### RESUMO

**Introdução:** o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é um transtorno mental crônico caracterizado por preocupação excessiva e sintomas como inquietação, dificuldade de concentração, tensão muscular e insônia, com prejuízo social e ocupacional. **Objetivo:** avaliar a prevalência de TAG em indivíduos com HIV/AIDS, além de fatores clínicos e sociodemográficos associados. **Metodologia:** foi conduzido um estudo transversal, observacional, entre setembro de 2014 e abril de 2015, em quatro serviços ambulatoriais públicos especializados em HIV em Fortaleza, Ceará. Foram entrevistados 257 indivíduos com HIV/AIDS, maiores de 18 anos, de ambos os sexos. Quatro modalidades de instrumentos foram utilizadas para coleta de dados: 1) um questionário sociodemográfico; 2) a versão em português do *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI); 3) a Escala de Ansiedade de Hamilton; e 4) dados de prontuários. **Resultados:** a prevalência de TAG foi de 14%. Sexo feminino, CD4 200-500 versus < 200, CD4 > 500 versus < 200 e ter estado em situação de rua tiveram associação estatisticamente significativa com TAG no modelo multivariado. **Conclusão:** este estudo mostra a necessidade de uma abordagem proativa da saúde mental de indivíduos com HIV, devendo ser investigados transtornos de ansiedade como o TAG nessa população.

**Palavras-chave:** Saúde mental. Transtorno de ansiedade. Síndrome de imunodeficiência adquirida.

**Corresponding author:** Roberto da Justa Pires Neto, Rua Professor Costa Mendes, 1608, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-140. Telephone: +55 85 3366-8044/99991-4182. E-mail: robertojusta@ufc.br

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

Received: 21 Mar 2018; Revised: 08 Dec 2018; Accepted: 08 Dec 2018.

## INTRODUCTION

The infection by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) affects approximately 37 million people worldwide,<sup>1</sup> and 734,000 people in Brazil.<sup>2</sup> HIV incidence and mortality have declined in most parts of the world. However, HIV incidence in Brazil has increased.<sup>3</sup>

Studies have reported higher prevalence (between 33% and 47%) of mental disorders for people living with HIV/AIDS (PLWHA).<sup>4-6</sup> Several determinants may be involved in the association between mental disorders and HIV infection, such as the effects of the virus on the central nervous system, opportunistic infections, antiretroviral therapy (ART), emotional reactions to diagnosis, fear of death and stigma.<sup>7-9</sup>

The Generalized Anxiety Disorder (GAD) is a chronic disorder characterized by excessive and uncontrollable worry associated with psychic and physical symptoms, with significant social and occupational impairment, and its prevalence ranges from 1.4% to 15.8% in PLWHA.<sup>8,10-12</sup> Other factors accentuate the importance of studying GAD, such as: it is frequently combined with other mental disorders and increases the likelihood of first onset of mood disorders, panic disorder and substance abuse disorders;<sup>13,14</sup> it represents an independent risk factor for coronary morbidity, and causes high economic burden.<sup>14</sup>

The aim of this study was to estimate the prevalence of Generalized Anxiety Disorders (GAD) among PLWHA in a major Brazilian city, and to determine associations with socio-demographic and clinical factors.

## METHOD

We conducted a cross-sectional study between September 2014 and April 2015, in four public HIV clinics in Fortaleza, the fifth most populous city in Brazil. A convenience sample of HIV-infected patients awaiting clinic visits were invited to participate. The purpose and methodology of the survey were explained to all candidates, and written consent requested. Individuals of both sexes, 18-year-old and over, diagnosed with HIV, whether or not in antiretroviral treatment, were included. Individuals with dementia, drunk or otherwise incapacitated were excluded. The Mini-Mental State Examination (MMSE)<sup>15</sup> was used to assess cognitive impairment. There was no language barrier.

Four modalities of data collection instruments were used: (a) A Socio-demographic questionnaire elicited information on sex, age, marital status, income, time since diagnosis of HIV, and use of antiretroviral medication; (b) A section of the Mini International Neuropsychiatric Interview – MINI<sup>16</sup> was used to assess GAD; (c) For patients diagnosed with GAD, we used Hamilton's Anxiety Scale (HAM-A);<sup>17</sup> (d) We reviewed chart data for information on clinical aspects, history of opportunistic infections, antiretroviral treatment (ART), and viral load and CD4.

MINI is a structured questionnaire to diagnose mental disorders as encoded by the Diagnostic and Statistical Manual

of Mental Disorders (4th ed.; DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994) and the International Classification of Diseases and Related Health Problems (10th ed.; ICD-10; World Health Organization, 1992). This instrument contains 16 modules identified by letters of the alphabet. It has been previously used to assess mental disorders in HIV + individuals in other studies.<sup>18,19</sup> In this study, module O (Generalized Anxiety Disorder - GAD) was used. We attempted to exclude any anxiety symptom related to other mental disorders, such as the fear of panic disorder or public humiliation.

HAM-A is an instrument with rating scales developed to measure the severity of anxiety symptoms, and is widely used in both clinical and research settings. We interpreted the scores following Matza, Morlock, Sexton, Malley & Feltner.<sup>20</sup> The cases of GAD were classified into three groups: mild = 8 to 14; moderate = 15 to 23; and severe > 24.

Data were entered using EpiInfo (version 3.5.3) and analyzed with SPSS (version 11) utilizing chi-squared ( $\chi^2$ ) and Fisher's exact tests. We applied two-tailed tests with  $\alpha = 0.05$ . Variables significant at  $p < 0.05$  were included in the multivariate model. We used a logistic regression to determine the factors predicting the occurrence of mental disorder. Confidence interval was set to 95% at the 0.05 level of significance.

Our research did not impose any risk to the studied patients. Participants were consented and we offered counseling to patients diagnosed with a mental disorder. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital São José de Doenças Infecciosas (Protocol 670.113).

## RESULTS

We surveyed 264 individuals. Seven declined to participate in the study. The majority of the surveyed PLWHA fell within the following parameters: between 30 and 59 years-old (80.5%), male (61.9%), single (36.2%) and monthly income of up to 2 minimum wages (54.1%), around US\$ 480.00. The GAD prevalence was 14% (Table 1). Concerning the severity of GAD, 7.4% were considered mild cases, while 22.2% and 7.4% were considered moderate and severe, respectively.

Among women, the prevalence was of 20.4%, greater than for men ( $p = 0.020$ ). GAD prevalence was also associated with lower income ( $p = 0.020$ ). The prevalence was significantly higher in those who had been homeless ( $p = 0.014$ ). In addition, GAD prevalence was associated to those cases with a family history of GAD and with those patients who had never presented  $CD4 < 200$  cels/dL (Table 2). Most participants with GAD (68,8%) were not receiving proper treatment for the disorder by the time of the interview.

Female sex (OR: 2.909),  $CD4$  200-500 versus  $< 200$  (OR: 3.266),  $CD4 > 500$  versus  $< 200$  (OR: 4.089) and being a homeless (OR: 3.484) were associated in the multivariate model (Table 3).

**Table 1.** Socio-demographic characteristics of HIV-infected patients from outpatient clinics of Fortaleza, Brazil.

Socio-demographic variables		Total
		N (%)
Age group	18 - 29 years	35 (13.6)
	30 - 59 years	207 (80.5)
	≥ 60 years	15 (5.8)
Sex	Female	98 (38.1)
	Male	159 (61.9)
Marital status	Married or consensual marriage	82 (31.9)
	Divorced or separated	30 (11.7)
	Single without steady partner	93 (36.2)
	Widower	17 (6.6)
	Single with steady partner	35 (13.6)
Income	> 10 minimum wages	7 (2.8)
	4 to 10 minimum wages	48 (19.5)
	2 to 4 minimum wages	58 (23.6)
	Up to 2 minimum wages	133 (54.1)
Born in Fortaleza	Yes	162 (63.0)
	No	95 (37.0)
Born in the countryside	Urban	63 (66.3)
	Rural	32 (33.7)
Race	White	49 (19.1)
	Black/Mulatto	207 (80.9)
Education	Illiterate	20 (7.8)
	Elementary school	106 (41.2)
	High school	95 (37.0)
	Higher education	36 (14.0)

**Table 2.** Factors associated to GAD among HIV-infected patients of Fortaleza, Brazil.

		GAD		P	OR	95%CI	P
		Yes	No				
		N (%)	N (%)				
<b>Socio-demographic variables</b>							
Age group	> 18-29 years	6 (16.7)	29 (13.1)	0.847	-	-	-
	> 30-59 years	28 (77.8)	179 (81.0)		-	-	-
	> 60 years	2 (5.6)	13 (5.9)		-	-	-
Sex	Male	16 (44.4)	143 (64.7)	0.020	1.00	-	-
	Female	20 (55.6)	78 (35.3)		2.292	1.123	4.675
Marital status	Married or consensual marriage	9 (25.0)	73 (33.0)	0.142	-	-	-
	Divorced or separated	8 (22.2)	22 (10.0)		-	-	-
	Single without steady partner	14 (38.9)	79 (35.7)		-	-	-
	Widower	3 (8.3)	14 (6.3)		-	-	-
	Single with steady partner	2 (5.6)	33 (14.9)		-	-	-

OR: Odds ratio; CI: confidence interval.

Continue.



Sequence.

**Table 2.** Factors associated to GAD among HIV-infected patients of Fortaleza, Brazil.

		GAD		P	OR	95%CI		P
		Yes N (%)	No N (%)					
<b>Socio-demographic variables</b>								
Income	> 10 minimum wages	-	7 (3.3)	0.020	-	-	-	0.999
	4 to 10 minimum wages	1 (3.0)	47 (22.1)		0.092	0.012	0.698	0.021
	2 to 4 minimum wages	7 (21.2)	51 (23.9)		0.593	0.241	1.461	0.256
	Up to 2 minimum wages	25 (75.8)	108 (50.7)		1.000	-	-	-
Born in Fortaleza (capital)	Yes	23 (63.9)	139 (62.9)	0,384	-	-	-	-
	No	13 (36.1)	82 (37.1)		-	-	-	-
Born in the countryside	Urban	10 (76.9)	53 (64.6)	0.684	-	-	-	-
	Rural	3 (23.1)	29 (35.4)		-	-	-	-
Race	White	6 (16.7)	43 (19.5)	0.680	-	-	-	-
	Black/Mulatto	30 (83.3)	177 (80.5)		-	-	-	-
Education	Illiterate	3 (8.3)	17 (7.7)	0.171	-	-	-	-
	Elementary school	18 (50.0)	88 (39.8)		-	-	-	-
	High School	11 (30.6)	84 (38.0)		-	-	-	-
	Higher education	4 (11.1)	32 (14.5)		-	-	-	-
Possess a profession	Yes	29 (80.6)	196 (88.7)	0.083	-	-	-	-
	No	7 (19.4)	25 (11.3)		-	-	-	-
Currently working	Yes	12 (33.3)	108 (48.9)	0.252	-	-	-	-
	No	24 (66.7)	113 (51.1)		-	-	-	-
Has undergone unemployment	Yes	32 (88.9)	179 (81.0)	0.857	-	-	-	-
	No	4 (11.1)	42 (19.0)		-	-	-	-
Has lost a closed relative	Yes	32 (91.4)	204 (92.3)	0.857	-	-	-	-
	No	3 (8.60)	17 (7.7)		-	-	-	-
Has been a homeless	Yes	6 (16.7)	12 (5.4)	0.014	3.483	1.216	9.975	0.020
	No	30 (83.3)	209 (94.6)		1.000	-	-	-
Has been inmate	Yes	2 (5.6)	3 (1.4)	0.091	-	-	-	-
	No	34 (94.4)	218 (98.6)		-	-	-	-
<b>Clinic variables</b>								
Hospitalized after HIV infection	Yes	13 (36.1)	90 (42.5)	0.475	-	-	-	-
	No	23 (63.9)	122 (57.5)		-	-	-	-
Use ART	Yes	35 (97.2)	190 (86.0)	0.058	-	-	-	-
	No	1 (2.8)	31 (14)		-	-	-	-
Adhered to ART	Yes	32 (88.9)	198 (90.0)	0.838	-	-	-	-
	No	4 (11.1)	22 (10.0)		-	-	-	-
Family history of GAD	Yes	15 (48.4)	1 (0.5)	<0.001	206.250	25.590	1662.335	<0.001
	No	16 (51.6)	220 (99.5)		1.000	-	-	-
Opportunistic disease	Yes	12 (33.3)	90 (40.7)	0.401	-	-	-	-
	No	24 (66.7)	131 (59.3)		-	-	-	-
Efavirenz use	Yes	17 (48.6)	89 (40.5)	0.365	-	-	-	-
	No	18 (51.4)	131 (59.5)		-	-	-	-

OR: Odds ratio; CI: confidence interval.

Continue.

Conclusion.

**Table 2.** Factors associated to GAD among HIV-infected patients of Fortaleza, Brazil.

		GAD		P	OR	95%CI	P
		Yes N (%)	No N (%)				
<b>Clinic variables</b>							
Latest CD4 value	< 200	2 (5.7)	25 (11.8)	0.101	-	-	-
	200 – 500	8 (22.9)	76 (36.0)		-	-	-
	>500	25 (71.4)	110 (52.1)		-	-	-
Lowest CD4 value	< 200	7 (21.2)	109 (52.2)	0.003	1.000	-	-
	200 – 500	19 (57.6)	80 (38.3)		3.698	1.484	9.218
	>500	7 (21.2)	20 (9.6)		5.450	1.724	17.230
Lowest viral load	< 10,000	12 (85.7)	69 (85.2)	0.058	-	-	-
	10,000 – 100,000	-	10 (12.3)		-	-	-
	> 100,000	2 (14.3)	2 (2.5)		-	-	-
Latest viral load	< 10,000	17 (56.7)	67 (42.7)	0.117	-	-	-
	10,000 – 100,000	10 (33.3)	47 (29.9)		-	-	-
	> 100,000	3 (10.0)	43 (27.4)		-	-	-

OR: Odds ratio; CI: confidence interval.

**Table 3.** Multivariate model for the factors associated to GAD in HIV-infected patients of Fortaleza, Brazil.

Variables	OR	95%CI	P
Female <i>versus</i> male	2.909	1.296	6.530
CD4 200-500 <i>versus</i> < 200	3.266	1.280	8.330
CD4 > 500 <i>versus</i> < 200	4.089	1.230	13.594
Has been a homeless <i>versus</i> has not been a homeless	3.484	1.087	11.164

OR: Odds ratio; CI: confidence interval.

## DISCUSSION

The GAD prevalence found in our study (14%) is much greater than that of the general population (3.7%).<sup>21</sup> Other studies found a GAD prevalence of 2.2%,<sup>22</sup> 1.4%<sup>11</sup> and 3.6%,<sup>23</sup> probably owing to methodological issues, such as the use of a semi-structured instrument or a smaller sample size and cultural/regional differences.

Besides the association found between GAD and lower incomes, 66.7% of the individuals were unemployed. This finding highlights how income and work related issues might influence the expression of GAD, as revealed by other studies.<sup>10,24</sup> Moreover, the fact that we detected an association between GAD and having been a homeless supports the relationship between poor socioeconomic conditions, stigma and mental illness.<sup>9</sup>

There is no consensus about the association between adherence to ART and GAD.<sup>25-27</sup> In our study most of the patients were enrolled in ART. This might be due to the fact that the sample was constituted by patients who were attending medical appointments, which, we might suppose, would more probably

follow the treatment prescribed than those who didn't attend appointments. Also, this might reflect better access to ART by general population.

While some studies show higher GAD prevalence in individuals with lower CD4's<sup>24</sup> or did not show any significant association,<sup>28</sup> in our study higher CD4 values were correlated with the GAD prevalence. Such an apparently controversial finding may follow the same rationale explained above: worried patients may have initiated ART earlier, reflecting higher CD4s. Here we draw a parallel between the "worried well" and the "worried ill".

Some antiretroviral drugs, such as efavirenz, are known to cause psychiatric side effects like depression, insomnia and anxiety.<sup>29</sup> One might think that the association between higher CD4 and GAD would reflect ART adherence, especially efavirenz. However, we found no association between efavirenz use and GAD (Table 2).

Few studies assessed the severity of GAD on PLWHA. Els et al.<sup>30</sup> identified HAM-A scores above 20 in 31% of the sample. In our study, higher scores were present in most patients

(70.4% indicate severe anxiety). These are worrying facts, since most of the participants with GAD (68.8%) were not prescribed a specific treatment for the disorder.

Our study has an important limitation. The sample is a convenience sample, drawn from a clinic setting, and may not represent the majority of PLWHA. As mentioned, GAD and clinic attendance may not be independent, and may have greatly influenced our findings. The profile of our study patients corresponds to that of those who regularly frequent medical services. In general, available laboratory tests demonstrate

adherence to treatment, which may not correspond to the reality of a great number of HIV-infected patients with mental disorders. While curiously we show an association between GAD and higher CD4 counts, this does not obviate the suffering and social and economic effects of GAD. Certainly, this relationship deserves further investigation.

We conclude that GAD is present in a large number of HIV+ patients. Given that, the condition should be addressed in all clinical services that address persons living with HIV/AIDS.

## REFERÊNCIAS

- UNAIDS. AIDS by the numbers 2015 [Internet]. Geneva: Switzerland; 2015 [Cited: 7 Mar 2017]. Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/AIDS\\_by\\_the\\_numbers\\_2015\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_en.pdf)
- Brasil. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico: HIV/AIDS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [Cited: 2 May 2017]. Available from: [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56677/boletim\\_2014\\_final\\_pdf\\_15565.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2014/56677/boletim_2014_final_pdf_15565.pdf)
- UNAIDS. The gap report [Internet]. Geneva: Switzerland; 2014 [Cited: 7 Apr 2016]. Available from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Gap\\_report\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf)
- Pappin M, Wouters E, Booyens FL. Anxiety and depression amongst patients enrolled in a public sector antiretroviral treatment programme in South Africa: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2012;12(1):244.
- Robertson K, Bayon C, Molina JM, McNamara P, Resch C, Muñoz-Moreno JA, et al. Screening for neurocognitive impairment, depression, and anxiety in HIV-infected patients in Western Europe and Canada. *AIDS Care*. 2014;26(12):1555-61.
- Treisman G, Angelino A. Interrelation between psychiatric disorders and the prevention and treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2007;45(Suppl 4):S313-17.
- Chandra PS, Desai G, Ranjan S. HIV and psychiatric disorders. *Indian J Med Res*. 2005;121(4):451-67.
- Shacham E, Rosenburg N, Önen NF, Donovan MF, Overton ET. Persistent HIV-related stigma among an outpatient US clinic population. *Int J STD AIDS*. 2015;26(4):243-50.
- Whetten K, Reif S, Whetten R, Murphy-McMillan LK. Trauma, mental health, distrust, and stigma among HIV-positive persons: implications for effective care. *Psychosom Med*. 2008;70(5):531-8.
- Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(8):721-8.
- Olagunju AT, Adeyemi JD, Ogbolu RE, Campbell EA. A study on epidemiological profile of anxiety disorders among people living with HIV/AIDS in a Sub-Saharan Africa HIV Clinic. *AIDS Behav*. 2012;16(8):2192-7.
- van den Heuvel L, Chishinga N, Kinyanda E, Weiss H, Patel V, Ayles H, et al. Frequency and correlates of anxiety and mood disorders among TB-and HIV-infected Zambians. *AIDS Care*. 2013;25(12):1527-35.
- Simon NM. Generalized anxiety disorder and psychiatric comorbidities such as depression, bipolar disorder, and substance abuse. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(Suppl 2):10-14.
- Newman MG, Llera SJ, Erickson TM, Przeworski A, Castonguay LG. Worry and generalized anxiety disorder: a review and theoretical synthesis of evidence on nature, etiology, mechanisms, and treatment. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9(1):275-97.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
- Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(3):106-15.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5.
- Myer L, Smit J, Roux LL, Parker S, Stein DJ, Seedat S. Common mental disorders among HIV-infected individuals in South Africa: prevalence, predictors, and validation of brief psychiatric rating scales. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(2):147-58.
- Schadé A, Van Grootheest G, Smit JH. HIV-infected mental health patients: characteristics and comparison with HIV-infected patients from the general population and non-infected mental health patients. *BMC Psychiatry*. 2013;13(1):1.
- Matza LS, Morlock R, Sexton C, Malley K, Feltner D. Identifying HAM-A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2010;19(4):223-32.
- Viana MC, Andrade LH. Lifetime prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012;34(3):249-60.
- Morrison MF, Petitto JM, Ten Have T, Gettes DR, Chiappini MS, Weber AL, et al. Depressive and anxiety disorders in women with HIV infection. *Am J Psychiatry*. 2002;159:789-96.
- Berger-Greenstein JA, Cuevas CA, Brady SM, Trezza G, Richardson MA, Keane TM. Major depression in patients with HIV/AIDS and substance abuse. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21(12):942-55.

24. Shacham E, Morgan JC, Önen NF, Taniguchi T, Overton ET. Screening anxiety in the HIV Clinic. *AIDS Behav.* 2012;16(8):2407-13.
25. Palmer NB, Basinski JR, Uldall KK. Psychiatric illness, access and adherence to HAART: a brief review of recent findings and implications for care. *HIV Ther.* 2010;4(2):215-30.
26. Panigrahi M, Swain TR, Mohanty S. Nonadherence to anti-HIV medication is associated with higher level of anxiety: experience from a tertiary care hospital of Odisha. *Indian J Pharmacol.* 2015;47(6):672.
27. Springer SA, Dushaj A, Azar MM. The impact of DSM-IV mental disorders on adherence to combination antiretroviral therapy among adult persons living with HIV/AIDS: a systematic review. *AIDS Behav.* 2012;16(8):2119-43.
28. Gaynes BN, Pence BW, Eron JJ Jr, Miller WC. Prevalence and comorbidity of psychiatric diagnoses based on reference standard in an HIV+ patient population. *Psychosom Med.* 2008;70(4):505.
29. Abers MS, Shandera WX, Kass JS. Neurological and psychiatric adverse effects of antiretroviral drugs. *CNS Drugs.* 2014;28:131-45.
30. Els C, Boshoff W, Scott C, Strydom W, Joubert G, Van der Ryst E. Psychiatric co-morbidity in South African HIV/AIDS patients. *S Afr Med J.* 1999;89:992-4.

**How to cite:**

Santana RD, Pinho CS, Pinheiro FM Júnior, Bezerra FM, Cavalcante MG, Campos EM, et al. Prevalence and factors associated with the generalized anxiety disorder among people living with HIV/AIDS in Brazilian outpatient clinics. *Rev Med UFC.* 2019 jul-set;59(3):32-38.

# Determinantes gestacionais de transtornos mentais em crianças atendidas em hospital pediátrico geral

## Gestational determinants of mental disorders in children attended in general pediatric hospital

Izabel Ester Inácio Ferraz<sup>1,2</sup>. Álvaro Jorge Madeiro Leite<sup>2</sup>. Eugênio de Moura Campos<sup>1</sup>.

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

### RESUMO

**Objetivos:** avaliar a associação entre fatores relacionados à história obstétrica materna e surgimento de transtornos mentais em crianças e adolescentes acompanhados em ambulatórios de um hospital infantil. **Metodologia:** neste estudo transversal, foram aplicados aos cuidadores principais das crianças: termo de consentimento, formulário sociodemográfico contendo possíveis fatores relacionados ao surgimento de transtornos psiquiátricos na infância e Questionário de Capacidades e Dificuldades (SDQ), instrumento principal do estudo. O SDQ é composto por 25 questões divididas em cinco subgrupos de sintomas: comportamento pró social, hiperatividade, sintomas emocionais, problemas de conduta e de relacionamento com colegas. **Resultados:** após análise bivariada (qui quadrado e anova), concluímos que os fatores relacionados à gestação e nascimento considerados significativos ( $p < 0,05$ ) para o surgimento futuro de transtornos de saúde mental nas crianças foram: se os pais estavam juntos ao nascimento da criança ( $p=0,042$ ), se a gestação foi planejada ( $p=0,032$ ), se a gestação foi desejada ( $p=0,038$ ), se a mãe utilizou medicamentos na gestação ( $p=0,02$ ) e o tempo de amamentação ( $p=0,013$ ). **Conclusão:** concluímos que fatores da história obstétrica e características da depressão materna exercem impacto sobre a saúde mental de crianças pequenas.

**Palavras-chave:** Crianças. Adolescentes. Psiquiatria.

### ABSTRACT

**Objectives:** This study aims to evaluate the association between factors related to maternal obstetric history and the emergence of mental disorders in children and adolescents followed at outpatient clinics of a children's hospital. **Methodology:** In this cross-sectional study, it was applied to the primary caregivers of the children: consent form, sociodemographic form containing possible factors related to the emergence of psychiatric disorders in childhood, and Capacities and Difficulties Questionnaire (SDQ), the main instrument of the study. The SDQ is composed of 25 questions divided into five subgroups of symptoms: pro social behavior, hyperactivity, emotional symptoms, behavioral problems and relationships with colleagues. **Results:** After bivariate (chi-square and anova) analysis, we concluded that the factors related to gestation and birth considered significant ( $p < 0.05$ ) for future emergence of mental health disorders in children were: if the parents were together at the child's birth ( $p = 0.042$ ), if gestation was desired ( $p = 0.038$ ), if the mother used gestational medications ( $p = 0.02$ ) and the duration of breastfeeding ( $p = 0.013$ ). **Conclusion:** We conclude that factors of obstetric history and characteristics of maternal depression have an impact on the mental health of young children.

**Keywords:** Children. Adolescent. Psychiatry.

**Autor correspondente:** Izabel Ester Inácio Ferraz, Rua Antônio Augusto, 1404, Meireles, Fortaleza, Ceará. CEP: 60110-370. Telefone: +55 85 99676-6207. E-mail: izabeleiferraz@gmail.com

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

Recebido em: 11 Abr 2018; Revisado em: 08 Dez 2018; Aceito em: 08 Dez 2018.



## INTRODUÇÃO

O papel das relações mãe-filho é fundamental para o desenvolvimento do bebê. Há uma série de influências normativas originadas no ambiente (ou seja, na mãe) dirigidas a esse ser em desenvolvimento, e ações e respostas do bebê. A existência da mãe, sua simples presença, sua menor ação, estimula as respostas do bebê.<sup>1</sup>

Winnicott (2011) considera a mãe construtora ativa no funcionamento mental da criança. Esse autor acreditava que, para existir, o ser humano precisa de atenção e necessita ser cuidado por outro ser humano, e que a mãe suficientemente boa é aquela que possibilita a seu filho a experiência da onipotência primária, fazendo-o crer na ilusão de que o mundo é criado por ele. Localiza, ainda, o início dos problemas psicológicos no vínculo entre recém-nascido e mãe.<sup>2</sup>

Observam-se transtornos mentais em crianças e adolescentes com relativa frequência. As taxas de prevalência dos transtornos na infância vão de 10% a 20%. Quando se referem às perturbações mais graves, essas taxas são de 8% a 10% da população infantil, o que coloca os transtornos psiquiátricos entre as cinco principais causas de doenças acima de cinco anos de idade.<sup>3</sup>

Cerca de 20 a 40% das mulheres relatam alguma perturbação emocional ou disfunção cognitiva no período pós-parto. Muitas experimentam a tristeza materna (*baby blues*), estado normal de tristeza, disforia, choro frequente e dependência, que pode durar vários dias, atribuídos às rápidas alterações hormonais, ao estresse do parto e à conscientização da responsabilidade da maternidade.<sup>4,5</sup>

As depressões pós-parto favorecem o surgimento de distúrbios na criança, desde distúrbios do sono, dificuldades alimentares, ganho insuficiente de peso, problemas dermatológicos, até consultas repetidas ao médico sem motivo. A mãe sente grande cansaço e irritabilidade, que afetam sua relação com o bebê e

os cuidados dispensados a ele. Sente incapacidade física para atender às necessidades da criança e falta de prazer ao cuidar dela. A maternagem – todo o cuidado prestado pela mãe ao bebê – torna-se fonte de angústia e pode acarretar maus tratos, até mesmo abusos sexuais.<sup>6,7</sup>

O objetivo deste estudo é avaliar a associação entre fatores relacionados à história obstétrica materna e o surgimento de transtornos mentais em crianças e adolescentes acompanhadas em ambulatórios de pediatria.

## MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, de base hospitalar, em ambulatórios de especialidades pediátricas no Hospital Infantil Albert Sabin, com 307 participantes de 7 a 17 anos, de ambos os sexos. O principal instrumento utilizado foi o *Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)*, Questionário de Capacidades e Dificuldades), na versão para pais, construído em 1997 por Goodman e validado no Brasil em 2000 por Fleitlich, Cartázar e Goodman. Os dados foram coletados em agosto e setembro de 2015. O SDQ possui 25 questões sobre capacidades e dificuldades, divididas em cinco subgrupos de sintomas psiquiátricos: sintomas emocionais, de conduta, hiperatividade, problemas de relacionamento com colegas e comportamento pró-social.<sup>8</sup>

Cada escala é composta de 5 itens, pontuados como mais ou menos verdadeiro (calculado como 1), ou falso ou verdadeiro (variando conforme o item, podendo pontuar 0 ou 2). A pontuação de cada escala pode variar de 0 a 10 se os 5 itens forem completados. O resultado de cada escala pode ser avaliado se ao menos 3 itens forem completados. A pontuação total de dificuldades é gerada pela soma dos resultados de todas as escalas, exceto a de sociabilidade. O resultado pode variar de 0 a 40, e os grupos divididos em normal, limítrofe e anormal<sup>8</sup> (Quadro 1).

**Quadro 1.** Pontuações das subescalas do SDQ (*Strengths and Difficulties Questionnaire*).

	Normal	Limítrofe	Anormal
Pontuação total das dificuldades	0-13	14-16	17-40
Pontuação dos sintomas emocionais	0-3	4	5-10
Pontuação de problemas de conduta	0-2	3	4-10
Pontuação para hiperatividade	0-5	6	7-10
Pontuação para problemas com colegas	0-2	3	4-10
Pontuação para comportamento pró-social	6-10	5	0-4

**Fonte:** disponível em: [http://www.sdqinfo.com/py/sdqinfo/b3.py?language=Portugueseqz\(Brazil\)](http://www.sdqinfo.com/py/sdqinfo/b3.py?language=Portugueseqz(Brazil)). Acesso em: (01 junho 2014).

Em um cenário em que a amostra seja de alto risco, os “casos” podem ser identificados pela pontuação anormal ou limítrofe em uma das quatro escalas de dificuldades; quando a amostra é de baixo risco, os “casos” podem ser identificados pela

pontuação anormal em uma das quatro escalas de dificuldades. Neste estudo, nossa amostra é considerada de alto risco por serem crianças com comorbidades clínicas, portanto, chamamos o grupo “limítrofe+anormal” de “casos”.<sup>8</sup>

A variável dependente é definida como “casos”. Utilizou-se, além do SDQ, um formulário elaborado pelos autores, com questões sobre variáveis demográficas (cor, idade, escolaridade, situação conjugal dos pais, renda), história obstétrica da mãe (se planejou/desejou a gestação, uso de medicações/drogas, depressão gestacional ou 03 meses após o parto), dados da criança (atividades escolares, de lazer; sono, história patológica), história familiar de doença mental e variáveis sociais (adoção, moradores da casa, abuso sexual, métodos educativos violentos). Estas são variáveis independentes.

Os dados foram organizados em formato padrão, com entrada de dados feita no aplicativo EPI INFO, versão 3.5.1. As medidas de associações foram baseadas em razão de prevalência (RP), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Na análise univariada, investigou-se isoladamente a relação entre cada variável explicativa e a variável dependente (Capacidades e Dificuldades).

A entrevista foi conduzida pela pesquisadora principal e alunos da Faculdade de Medicina da UFC, treinados através de seis seminários teóricos sobre os instrumentos e aplicação prática.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Infantil Albert Sabin (número 1.154.890), de acordo com os preceitos contidos na Declaração de Helsinki. Foi assegurada a participação anônima e voluntária pelo Consentimento Livre e Esclarecido antes da realização das entrevistas.

Serão apresentados os resultados quantitativos categóricos em forma de percentuais e contagens, e os numéricos em forma de medidas de tendência central. Foram feitos os testes de t de Student e chi quadrado para comparação entre variáveis, e consideradas significativas as comparações com valor de  $p < 0,05$ . Os dados foram tabulados e analisados pelo software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), v23, SPSS Inc. para análise e avaliação dos dados obtidos na coleta.

## RESULTADOS

Do total da amostra (307), 135 crianças foram consideradas casos (44%), e encontrou-se prevalência de 30,3% para hiperatividade, 61,6% para sintomas emocionais, 45,9% para problemas de conduta, 32,9% para problemas de relacionamento e 10,1% para a escala de comportamento pró social não normal.

Em relação aos fatores psicossociais e à prevalência desses transtornos mentais, a análise bivariada encontrou associação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) para as seguintes variáveis: depressão materna no período até 03 meses após o nascimento ( $p = 0,04$ ), doença mental dos pais ( $p = 0,04$ ) e pais que não vivem juntos atualmente ( $p = 0,0002$ ).

As mães entrevistadas tiveram, em média, três gestações na vida e dois filhos vivos.

Das mães cujas crianças tiveram seu SDQ com resultado alterado, 29,3% sofreram aborto, sendo em sua maioria (91,7%)

espontâneo. Das mães com filhos com SDQ alterado: 10,4% contam história de filhos falecidos; 81,6% estavam em união com o pai da criança à época do nascimento desta e tinham em média 24 anos de idade ao engravidar; 66,1% não planejaram a gestação; 16,9% não desejaram a gestação, mesmo após saberem que estavam grávidas; 20,2% tiveram alguma doença na gestação; 22% utilizaram algum medicamento na gestação; 10,4% usaram alguma substância ilícita durante a gestação; 8,8% tiveram depressão na gestação; 1,6% utilizou psicofármacos durante a gestação; 9,6% teve depressão no período 03 meses após o parto e 3,2% usaram psicofármacos nesse período; 64% tiveram parto normal, a maioria dos filhos nasceu a termo (80,6%), 92,7% amamentou e 61,2% amamentou exclusivamente por pouco mais de 6 meses.

Os fatores relacionados à gestação e nascimento considerados significativos ( $p < 0,05$ ) para o surgimento futuro de transtornos de saúde mental nas crianças foram: se os pais estavam juntos ao nascimento da criança ( $p = 0,042$ ), se a gestação foi planejada ( $p = 0,032$ ), se a gestação foi desejada ( $p = 0,038$ ), se a mãe utilizou medicamentos na gestação ( $p = 0,02$ ) e o tempo de amamentação ( $p = 0,013$ ). Não houve diferença estatística para adolescentes.

## DISCUSSÃO

A depressão pós-parto pode ter vários efeitos negativos na mulher e sua criança e particularmente sobre o vínculo mãe-bebê, amamentação e desenvolvimento social, afetivo e cognitivo da criança. O efeito da depressão pós-parto prolongada na criança dura até fases tardias da vida, e está associada a desordens afetivas na infância e adolescência.<sup>9</sup>

Na depressão materna, a mãe sente tristeza prolongada e sentimento de desesperança. Elas engajam-se menos nas práticas parentais, são menos estimuladoras e menos proativas. A depressão na mãe está associada a problemas sociais e cognitivos nas crianças pequenas desde os primeiros meses de vida e ao longo dos anos pré-escolares.<sup>10</sup>

Quando a mãe recebe ajuda e apoio emocional e é emocionalmente estável, os desafios da parentalidade de crianças pequenas são enfrentados com sucesso. Porém, uma considerável proporção de mulheres jovens em idade reprodutiva apresenta sintomas depressivos graves capazes de comprometer a provisão de cuidados parentais satisfatórios.<sup>11</sup>

Muitos fatores de risco têm sido identificados para a depressão pós-parto. Revisões sugerem que os fatores de risco mais fortes são história de depressão e/ou depressão na gravidez, desvantagem socioeconômica e falta de suporte. Estes fatores de risco parecem aparecer em todas as culturas.<sup>9</sup>

Pesquisas em depressão pós-parto no Brasil identificam fatores de risco similares aos de outros países, com mulheres de classe socioeconômica pobre, alta paridade, não viver com seu parceiro, desordens psicológicas ou psiquiátricas prévias, e gravidez indesejada como maior risco para depressão.<sup>9</sup> Tais pesquisas são condizentes com os fatores encontrados em nosso estudo.

Theme e colaboradores, 2016, concluíram que o cuidado com a mãe e o bebê é mais importante na depressão pós-parto do que as intervenções e complicações obstétricas e neonatais.<sup>9</sup>

A depressão materna pode estar associada a episódios depressivos anteriores, pobreza, ser mãe solteira, dificuldades conjugais ou falta ou declínio no apoio social. Complicações gestacionais ou durante o parto, problemas de saúde, irritabilidade e cólicas do recém-nascido podem piorar esses sintomas depressivos nas mulheres. Em casos frequentes, os bebês podem carregar o fardo da depressão da mãe, e se esta vem associada a problemas com o parceiro ou falta de apoio social, o impacto sobre a criança pequena pode ser exacerbado. Algumas crianças pequenas podem, ainda, apresentar maior vulnerabilidade aos efeitos da doença materna do que outras, a depender de seu temperamento, de suas condições de saúde e da presença de um cuidador alternativo.<sup>12</sup>

Pesquisas mostram que mães com depressão crônica são menos sensíveis às demandas de seus bebês, brincando e conversando com suas crianças pequenas com menor frequência, e estabelecendo práticas disciplinares e limites menos adequados à idade do que mães sem depressão. As crianças cujas mães estão deprimidas cronicamente são mais propensas a desenvolver apego não seguro com elas, a mostrar níveis mais baixos de desenvolvimento cognitivo e de linguagem, a revelar-se menos cooperativas e a ter maior dificuldade para controlar raiva e agressividade.<sup>13</sup>

Em 1999, Goodman e Gotlib, propuseram um modelo integrativo para a compreensão dos mecanismos e fatores moderadores que podem estar subjacentes a transmissão de risco para psicopatologia e desenvolvimento anormal em crianças de mães deprimidas. Consideraram quatro mecanismos de transmissão: hereditariedade da depressão, mecanismos neuroreguladores inatos disfuncionais, exposição a cognições, comportamentos e afeto maternos negativos, e o contexto estressante de vida das crianças; além de três fatores mediadores: a saúde do pai e envolvimento com a criança, o curso e o momento de depressão da mãe, e características da criança.<sup>14</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Spitz RA. O primeiro ano de vida. São Paulo: Martins Fontes; 2004.
2. Winnicott DW. A família e o desenvolvimento individual. 4. ed. São Paulo: Martins Fontes; 2011.
3. Assumpção FB Jr. Psiquiatria infantil brasileira: um esboço histórico. São Paulo: Lemos Editorial; 1995.
4. Ferraz I. Fatores psicossociais associados ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes. *Rev Med UFC*. 2017;57(2):8-13.
5. Sadock BJ, Sadock VA. *Compêndio de psiquiatria: ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. 9. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
6. Bernardino LM, Fernandes CM (org.). *O bebê e a modernidade: abordagens teórico-clínicas*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.
7. Green A. Narcisismo de vida, Narcisismo de morte. Cláudia Berliner, tradutora. São Paulo: Editora Escuta; 1988.
8. Goodman R. Questionário de capacidades e dificuldades (SDQ). [place unknown]; [publisher unknown]; 1999 [Acesso em: 15 maio 2001]. Disponível em: [http://www.sdqinfo.com/py/sdqinfo/b3.py?language=Portugueseqz\(Brazil\)](http://www.sdqinfo.com/py/sdqinfo/b3.py?language=Portugueseqz(Brazil))
9. Theme MM Filha, Ayers S, Gama SG, Leal MC. Factors associated with postpartum depressive symptomatology in Brazil: The Birth in Brazil National Research Study, 2011/2012. *J Affective Disord*. 2016;194:159-67.
10. Goodman SH. Depression in mothers. *Annu Rev Clin Psychol*. 2007;3:107-35.
11. Kessler RC. The epidemiology of depression among women. In: Keyes CL, Goodman SH, eds. *Women and depression: a handbook*

Herba et al, 2013, usando dados de um estudo longitudinal de base populacional de crianças acompanhadas prospectivamente desde os 5 meses até 5 anos, descobriram que as crianças expostas a sintomas depressivos maternos durante o período pré-escolar estavam em risco elevado para sintomas internalizantes (problemas emocionais e de ansiedade), mas que o risco destes problemas foi significativamente reduzido se eles receberam serviços de cuidados infantis precoces. Os benefícios dos serviços de acolhimento para crianças de mães deprimidas existiam independentemente de aquelas terem entrado nos serviços no início da vida (ou seja, antes da idade de 17 meses) ou mais tarde. Mais importante, os resultados para problemas emocionais dependiam dos tipos de cuidados infantis: se regulamentados, baseados em um grupo de cuidados (dentro de um ambiente familiar ou centro), reduziram o risco de problemas emocionais, mas os cuidados prestados por um parente ou babá não o fez.<sup>15</sup>

Sze'kely et al, 2014, mostraram que sintomas depressivos maternos impactam negativamente na capacidade das crianças para identificar verbalmente expressões emocionais, enquanto a sensibilidade materna exerce um efeito benéfico sobre a capacidade das crianças para identificar não verbalmente expressões emocionais.<sup>16</sup>

Os resultados do estudo de Sá et al, 2010, apontaram como fatores estatisticamente relacionados a problemas mentais em crianças e adolescentes: criança/adolescente ser do sexo masculino e sofrer punição física grave; ideação suicida da mãe; violência conjugal física grave contra a mãe; e embriaguez do pai/padrasto.<sup>17</sup>

Crianças pequenas são dependentes de suas mães para estimulação cognitiva e interação social, e, portanto, são mais vulneráveis aos impactos da depressão materna do que crianças em idade escolar ou adolescentes. Essa vulnerabilidade é influenciada, porém, por variáveis relacionadas à família, como suporte familiar que a gestante recebe, e características da depressão materna.

for the social, behavior, and biomedical sciences. New York: Cambridge University Press; 2006. p. 22-37.

12. Howell EA, Mora PA, DiBonaventura MD, Leventhal H. Modifiable factors associated with changes in postpartum depressive symptoms. *Arch Womens Ment Health*. 2009;12(2):113-20.

13. NICHD Early Child Care Research Network. Chronicity of maternal depressive symptoms, maternal sensitivity, and child outcomes at 36 months. *Dev Psychol*. 1999;35(5):1297-310.

14. Goodman SH, Gotlib IH. Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: a developmental model for understanding mechanisms of transmission. *Psychol Rev*. 1999;106(3):458-90.

15. Herba CM, Tremblay RE, Boivin M, Liu X, Mongeau C, Séguin JR, et al. Maternal depressive symptoms and children's emotional problems - can early child care help children of depressed mothers? *JAMA Psychiatry*. 2013;70(8):830-38.

16. Székely E, Lucassen N, Tiemeier H, Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH, Kok R, et al. Maternal depressive symptoms and sensitivity are related to young children's facial expression recognition: The Generation R Study. *Dev Psychopathol*. 2014;26(2):333-45.

17. Sá DG, Bordin IA, Martin D, Paula CS. Fatores de risco para problemas de saúde mental na infância/adolescência. *Psic: Teor Pesq*. 2010;26(4):643-52.

**Como citar:**

Ferraz IE, Leite AJ, Campos EM. Determinantes gestacionais de transtornos mentais em crianças atendidas em hospital pediátrico geral. *Rev Med UFC*. 2019 jul-set;59(3):39-43.

# Pycnogenol® (bark extract from pinus pinaster) uses in prevention and treatment of cardiopathies

## Uso do Picnogenol® (extrato da casca do pinus pinaster) no tratamento e prevenção de cardiopatias

Lucas Soares Bezerra<sup>1</sup>. Natanael da Silva Bezerra-Junior<sup>2</sup>. Marcelo Antônio Oliveira Santos-Veloso<sup>3</sup>. Fernando de Oliveira<sup>4</sup>. Ándrea Virgínia Chaves-Markman<sup>5</sup>.

1 Maurício de Nassau University, Recife, Pernambuco, Brazil. 2 Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. 3 Federal University of Pernambuco; Recife, Pernambuco, Brazil. 4 Catholic University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil. 5 Federal University of Pernambuco; Recife, Pernambuco, Brazil.

### ABSTRACT

Pycnogenol® (Pyc) is an extract from a plant bark known as *Pinus pinaster*. Some studies have shown that Pyc can prevent oxidative damage, inhibit inflammatory cytokines and be used in the treatment of metabolic syndrome. This study aimed to review the state of the art of Pyc in the treatment of cardiovascular disease. The keywords “pycnogenol” and “cardiopathy” were searched on the PubMed, Scopus, The Cochrane Library, Scielo and Bireme databases. Studies involving animals or with no relation to cardiological conditions were excluded. The findings in the literature point Pycnogenol® as a promising substance in the treatment of cardiovascular conditions, as well as in other medical situations. Some studies have showed benefits in reduction of antihypertensive drugs dose and collateral effects, better control of diabetes, and reduction of cardiovascular risk factors. However, these results were obtained from studies with small sample of patients, limited follow-up and important biases. Further studies, such as larger clinical trials, are needed to elucidate the real risk-benefit of Pycnogenol® on treatment of cardiovascular diseases.

**Keywords:** Pinus. Heart diseases. Antioxidants.

### RESUMO

Picnogenol® (Pyc) é um extrato da casca de uma planta conhecida como *Pinus pinaster*. Alguns estudos mostraram que o Pyc pode prevenir danos oxidativos, inibir citocinas inflamatórias e ser usado no tratamento da síndrome metabólica. Este estudo teve como objetivo rever o estado-da-arte sobre o tratamento de cardiopatias com o Pyc. Os termos "pycnogenol" e "cardiopatias" foram pesquisadas nos bancos de dados *PubMed*, *Scopus*, *The Cochrane Library*, *Scielo* e *Bireme*. Estudos envolvendo animais ou sem relação com condições cardiológicas foram excluídos. Os achados na literatura apontam o Pyc como uma substância promissora no tratamento de doenças cardiovasculares, bem como em outras condições médicas. Alguns estudos demonstraram benefícios na redução da dose de medicamentos anti-hipertensivos e seus efeitos colaterais, melhor controle do diabetes e redução dos fatores de risco cardiovascular. No entanto, esses resultados derivam de estudos com amostras pequenas de pacientes, acompanhamento limitado e que apresentam vieses importantes. Estudos adicionais, como grandes ensaios clínicos, são necessários para elucidar o risco-benefício real do Pycnogenol® no tratamento de cardiopatias.

**Palavras-chave:** Pinus. Cardiopatias. Antioxidantes.

**Corresponding author:** Lucas Soares Bezerra, Centro Universitário Maurício de Nassau, Rua Jonathas de Vasconcelos, 316, Boa Viagem, Recife, Pernambuco. CEP: 51021-140. Telephone: +55 81 3413-4611. E-mail: lucassbezerra@gmail.com

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

Received: 30 Mar 2018; Revised: 06 Oct 2018; Accepted: 06 Oct 2018.



## OVERVIEW

Pycnogenol® (Pyc), or French maritime pine bark extract, is an extract from a plant bark known as *Pinus pinaster* (from class Pinopsida, order Pinales and family Pinaceae)<sup>1</sup> that has been studied for different purposes, such as the treatment of osteoarthritis, neuropsychiatric conditions, cardiovascular diseases, and dermato-cosmetic therapies.<sup>2</sup> Some of the most significant biological effects are: the protein-binding capacity, high structural mutability and function diversity. Also, the role of Pyc in the cellular antioxidant network, mediated by gene-regulated redox status, has been demonstrated.<sup>3</sup>

According to Viskupicova,<sup>2</sup> some studies have shown that Pyc can prevent oxidative damage and restore the glucose level, which improves pathological oxidative state on diabetes. The isolated use of Pycnogenol® seems to decrease the production of IL-1 $\beta$  and the expression of IL-1 $\beta$  mRNA in RAW264.7 mice macrophages. These findings suggest the inhibition of inflammatory cytokines production during lung injury.<sup>4</sup> Pyc applications in dermatology are mainly explained by the effects on prevention of UV radiation-induced skin damage, modulation of skin pigmentation and improvement of skin barrier function.<sup>5</sup>

In the treatment of osteoarthritis, changes on synovial fluid volume presented no statistically significant levels on randomized controlled study. However, pyc seems to have a chondroprotective effect.<sup>6</sup> Other described properties of the Pyc include: coadjuvant function on treatment of metabolic syndrome disorders (especially diabetes),<sup>7</sup> anti-inflammatory, anti-allergic and anticarcinogenic activities.<sup>4,8</sup>

This study aimed to review the state of the art of Pycnogenol® in the treatment of cardiovascular diseases in humans.

## METHODS

We conducted a narrative review about Pycnogenol® general composition and therapeutic uses. We intended to focus on the latest advances in the treatment of cardiovascular diseases.

The survey was conducted in the following databases: PubMed, Scopus, The Cochrane Library, Scielo and Bireme, using the keywords “pycnogenol” and “cardiopathy”. Articles in English, Spanish or Portuguese were analyzed.

Research with humans evaluating the effect of Pycnogenol® in patients with cardiopathies in all age groups were included.

### Pycnogenol® components and chemical structure

Pyc corresponds to an aqueous extract primarily composed by secondary metabolites such as flavonoids (Figure 1), phenolic acids, taxifolin, catechin and cinnamic acids and their glycosides.<sup>3,6</sup> Some sugars, including glucose, xylose, and arabinose can be found in the extract, as well as inorganic substances, such as iron, calcium and potassium.<sup>9</sup>

Analysis of High Pressure Liquid Chromatography extract has demonstrated that major composition corresponds to

flavonoids, which occur as dimers of catechin and epicatechin (40,9%) (Figure 2), catechin monomers (18,9%) and trimeric and tetrameric species of proanthocyanidins (19%).<sup>3</sup>

The antioxidant properties of Pyc can be explained by the action of hydroxyl groups in the aromatic rings, which might deactivate free radicals, including the small hydroxyl and lipid peroxy radicals. The main deactivation mechanism is the stabilized phenoxyl radicals formation,<sup>8</sup> which are less susceptible to oxidation in comparison, for example, to cyclopentadienyl radicals.<sup>10</sup>

Figure 1. Flavonoid general structure.

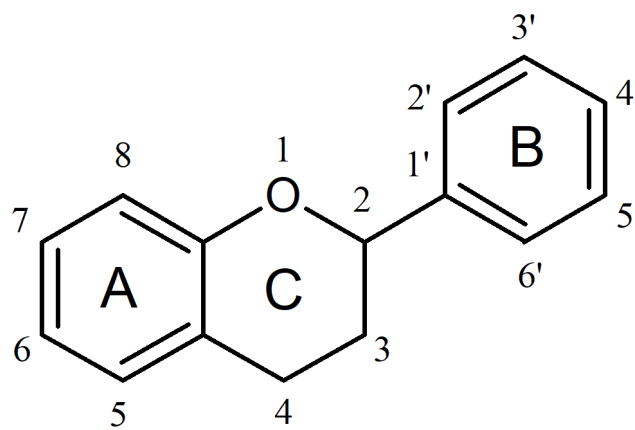
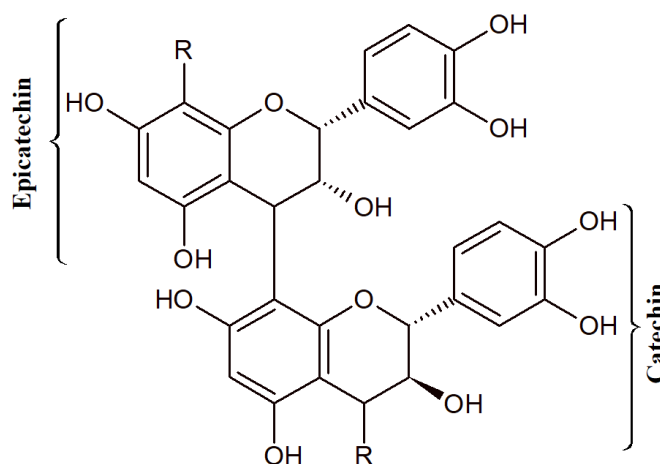


Figure 2. Dimeric structure formed by the subunits epicatechin and catechin.



### Cardiovascular diseases and Pycnogenol®

Oxidative stress is related to the development of several unhealthy conditions, such as cardiovascular diseases. Low density lipoproteins (LDL) oxidation and poly-unsaturated fatty acids in the cell membranes are some of the main mechanisms that explain the development of cardiac and arterial illnesses.<sup>11</sup>



Among the potential applications of Pyc, it is specially relevant for the management of vascular issues, considering its major role on endothelial function improvement and venous insufficiency treatment.<sup>9</sup> Pyc therapeutic doses varies considerably and depends on the patient's clinical condition (Table 1).

**Table 1.** Indicated dosage of Pycnogenol® on the treatment of vascular/cardiovascular conditions.<sup>10</sup>

Condition	Indicated dosage
Chronic Venous Insufficiency	150-360 mg/day
Diabetes	50-200 mg/day
Hypertension	100-200 mg/day
Retinopathy	20-160 mg/day
Erectile dysfunction	120 mg/day

Carotid echogenicity and femoral atherosclerotic plaques were evaluated on a study<sup>12</sup> with 79 subjects, of whom 36 were on a Standard Management (SM) system (with lifestyle changes) and received a combination of Pyc (150 mg/day) and Centellicum (450 mg/day), and the control group was only under SM therapy. Treatment was administered for 6 months and the plaque structure and echogenicity were evaluated by high-resolution ultrasound. Cholesterol was reduced in both groups (a decrease of 16.8% with supplement vs 18.7% with only SM) with no statistical difference. Plasma free radicals were significantly decreased, and plaque stability index and echogenicity were increased in intervention group while none of the three indicators had significant changes compared to the control group.

According to an observational pilot conducted by Belcaro et al<sup>13</sup> with 824 patients who had a stenotic atherosclerotic plaque (>50-60%), a beneficial effect of Pyc on dosage of 100 mg/day was found. The highest efficiency could be considered on Pyc 100 mg/day plus total triterpenic fraction of *Centella asiatica* (TTFCA) 100 mg/day, which was higher than on groups taking Pyc 50 mg/day, Pyc 100 mg/day, aspirin® 100 mg/day or aspirin® 100 mg/day plus Pyc 100 mg/day.

A study<sup>14</sup> evaluating capillary filtration was performed within eight weeks by analyzing the effect of Pyc in preventing edema caused by antihypertensive therapy, in a group of patients with essential hypertension under a calcium antagonist or angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. Pycnogenol® regulates this type of edema, helping to prevent and limit micro-circulation long-term damage in hypertensive patients. Also, antihypertensive drugs dosage reduction can be achieved, in most patients. In addition, Pycnogenol® significantly reduces cough, a common adverse effect of the use of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) inhibitors.

## REFERÊNCIAS

1. Chamberlain SA, Szöcs E. Taxize: taxonomic search and retrieval in R. *F1000Research*. 2013;2:191.

In a double-blind randomized trial, forty-eight<sup>15</sup> subjects with type 2 diabetes and mild to moderate hypertension were treated with ACE inhibitors. They were randomly allocated to receive Pycnogenol® pills or placebo for 12 weeks. Blood pressure (BP) was measured at a 2-weeks interval and the dose of the pretrial ACE inhibitor was left unchanged, reduced to 50% or brought back to the pre-study dosage until stable BP. Fasting glycemia, LDL, glycosylated hemoglobin (HbA1c), and serum endothelin-1 were measured monthly. Treatment with Pyc achieved BP control in 58.3% of subjects at the end of 12 weeks with a 50% reduction in the pretrial individual dose of ACE inhibitors. Plasma endothelin-1 decreased 3.9 pg/ml versus 0.5 pg/ml in the control group. The mean HbA1c fell 0.8% versus 0.1% in the control group. Fasting glycemia decreased by 23.7 mg/dL versus 5.7 mg/dL in the control group. Therefore, Pycnogenol® resulted in better control of diabetes, reduction of cardiovascular risk factors, and reduction of antihypertensive drug use.

In a double-blind, placebo-controlled, cross-over study,<sup>16</sup> twenty-three patients with coronary artery disease (CAD) took Pyc (200 mg/day) pill for 8 weeks followed by placebo or vice versa, adjunct to standard cardiovascular therapy. Between the two treatment periods, the 2-week washout period was scheduled. At the baseline and after each treatment period, non-invasive evaluation of endothelial function was performed through the study of flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery using a high-resolution ultrasound, oxidative stress biomarkers and inflammation, platelet adhesion and blood pressure monitoring 24h. In patients with CAD, treatment with Pyc was associated with an improvement in FMD.

## Cytotoxic properties and contraindications

By now, there are no formal contraindications for Pyc. However, as a security measure, it should not be prescribed in lactation and on the first trimester of pregnancy (Risk B) and also in case of hypersensitivity to any component of Pyc.<sup>9</sup>

## CONCLUSIONS

Literature findings point Pycnogenol® as a promising substance in the treatment of cardiovascular conditions. Benefits in the reduction of antihypertensive drugs dose and their collateral effects, better control of diabetes, and reduction of cardiovascular risk factors are convergent findings pointed out by different studies. However, these benefits were demonstrated from studies with small sample, limited follow-up and presenting important biases. Therapeutic benefit of pyc is based on weak evidence and limited studies. In addition, there is scarce data about safety end-points and collateral effects. Further studies, such as large clinical trials, are needed to elucidate the real risk-benefit of Pycnogenol® on treatment of cardiovascular diseases.

2. Viskupicova J, Zizkova P, Rackova L, Horakova L. Pycnogenol cytotoxicity in pancreatic INS-1E  $\beta$  cells induced by calcium

dysregulation. *Phytother Res.* 2017;31(11):1702-7.

3. D'Andrea G. Pycnogenol: a blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia.* 2010;81(7):724-36.

4. Xia YF, Zhang JH, Xu ZF, Deng XM. Pycnogenol, a compound isolated from the bark of pinus maritime mill, attenuates ventilator-induced lung injury through inhibiting NF- $\kappa$ B-mediated inflammatory response. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(2):1824-33.

5. Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T, Krutmann J. French maritime pine bark extract (Pycnogenol®) effects on human skin: clinical and molecular evidence. *Skin Pharmacol Physiol.* 2016;29:13-17.

6. Jessberger S, Högger P, Genest F, Salter DM, Seefried L. Cellular pharmacodynamic effects of Pycnogenol® in patients with severe osteoarthritis: a randomized controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17:537.

7. Gulati OM. Pycnogenol® in metabolic syndrome and related disorders. *Phytother Res.* 2015;29(7):949-68.

8. Alves AM, Alves EP, Mello JM, Bessalho DN, Yamamoto E, Crhistmann C, et al. Propriedades terapêuticas do Pienogenol em alterações funcionais geradas pelo diabetes mellitus. *Revista Uningá.* 2015;43(1):66-70.

9. Oliff HS. Scientific and clinical monograph for PYCNOGENOL®. Austin: American Botanical Council; 2010 [Acesso em: 15 Jun 2018]. Monography. Disponível em: [http://abc.herbalgram.org/site/DocServer/Pycnog\\_FullMono120809\\_LOW.pdf?docID=1741](http://abc.herbalgram.org/site/DocServer/Pycnog_FullMono120809_LOW.pdf?docID=1741)

10. Dellinger B, Lomnicki S, Khachatryan L, Maskos Z, Hall RW, Adoukpe J, et al. Formation and stabilization of persistent free radicals. *Proc Combust Inst.* 2007;31(1):521-8.

11. Schoonees A, Visser J, Musekiwa A, Volmink J. Pycnogenol® (extract of French maritime pine bark) for the treatment of chronic disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD008294.

12. Belcaro G, Cornelli U. Variations in echogenicity in carotid and femoral atherosclerotic plaques with Pycnogenol+Centella asiatica supplementation. *Int J Angiol.* 2017;26(2):95-101.

13. Belcaro G, Ippolito E, Dugall M, Hosoi M, Cornelli U, Ledda A, et al. Pycnogenol® and Centella asiatica in the management of asymptomatic atherosclerosis progression. *Int Angiol.* 2015;34(2):150-7.

14. Belcaro G, Cesarone MR, Ricci A, Cornelli U, Rodewald P, Ledda A, et al. Control of edema in hypertensive subjects treated with calcium antagonist (Nifedipine) or angiotensin-converting enzyme inhibitors with Pycnogenol. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12(4):440-4.

15. Zibadi S, Rodewald PJ, Park D, Watson RR. Reduction of cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes by Pycnogenol supplementation. *Nutr Res.* 2008;28(5):315-20.

16. Enseleit F, Sudano I, Périat D, Winnik S, Wolfrum M, Flammer AJ, et al. Effects of Pycnogenol on endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Eur Heart J.* 2012;33(13):1589-97.

#### Como citar:

Bezerra LS, Bezerra-Junior NS, Santos-Veloso MA, Oliveira F, Chaves-Markman AV. Pycnogenol® (bark extract from pinus pinaster) uses in prevention and treatment of cardiopathies. *Rev Med UFC.* 2019 jul-set;59(3):44-47.

# A vitamina D em pacientes críticos: uma revisão da literatura

## The vitamin D in critically ill patients: a literature review

Valdevino Pedro Messias Neto<sup>1</sup>. Lucian Batista de Oliveira<sup>1</sup>. José Olivandro Duarte de Oliveira<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, Paraíba, Brasil.

### RESUMO

A vitamina D é lipossolúvel e tem suas ações influenciadas por numerosos moduladores, sendo indispensável para saúde esquelética, neurológica, imunológica e cardiovascular, havendo cada vez mais apontamentos de que a hipovitaminose D aumenta o risco de morbimortalidade hospitalar. Este trabalho objetivou realizar uma revisão da literatura recente, com estudos publicados entre 2009 e 2018 em importantes bancos de dados de saúde, sobre a deficiência da vitamina D em pacientes críticos e as suas possíveis consequências. Utilizou-se os descritores “cuidados críticos” and “vitamina D”. Foram selecionados 8 trabalhos. Constatou-se maiores índices da deficiência nutricional nos pacientes em terapia intensiva do que em pacientes hígidos, em diferentes faixas etárias, havendo sugestão de que a hipovitaminose estaria associada a maiores taxas de mortalidade. A suplementação da vitamina D nessas condições ainda não foi amplamente estudada, mas observa-se uma tendência a ser benéfica, não trazendo eventos adversos. Conclui-se que a hipovitaminose D provavelmente está associada a piores desfechos clínicos em pacientes graves, mostrando a necessidade de grandes estudos multicêntricos randomizados para comprovação da necessidade da sua investigação e da sua correção.

**Palavras-chave:** Vitamina D. Cuidados críticos. Deficiências nutricionais.

### ABSTRACT

The vitamin D is liposoluble and have its actions influenced by numerous modulators, being indispensable for skeletal, neurological, immunological and cardiovascular health, with increasing attention to the fact that hypovitaminosis D increases the risk of hospital morbidity and mortality. This study aimed to review the recent literature, with studies published between 2009 and 2018 in important health databases, about vitamin D deficiency in critically ill patients and their possible consequences. The descriptors “critical care” and “vitamin D” were used. Eight articles were selected. There were higher rates of nutritional deficiency in intensive care patients than in healthy patients in different age groups, suggesting that hypovitaminosis would be associated with higher mortality rates. Vitamin D supplementation in these conditions has not yet been extensively studied, but there is a tendency to be beneficial, not bringing about adverse events. It is concluded that hypovitaminosis D is probably associated with worse clinical outcomes in critically ill patients, showing the need for large randomized multicenter studies to prove the need for its investigation and its correction.

**Keywords:** Vitamin D. Critical care. Deficiency diseases.

**Autor correspondente:** Lucian Batista de Oliveira, Hospital Universitário Alcides Carneiro, Rua Carlos Chagas, sem número, São José, Campina Grande, Paraíba, Brasil. CEP: 58429-900. Telefone: +55 83 2101-5575. E-mail: lucianbaptist@gmail.com

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

Recebido em: 25 Set 2018; Revisado em: 25 Out 2018; Aceito em: 05 Nov 2018.

## INTRODUÇÃO

O estado nutricional do paciente crítico tem influência direta na evolução e desfecho clínicos, sendo um dos grandes desafios na unidade de terapia intensiva (UTI) e incorporando-se como parte do cuidado integral ao enfermo.<sup>1,2</sup>

Carências nutricionais têm íntima relação com o processo inflamatório do paciente grave, de forma que a doença crítica se associa a desarranjos metabólicos que culminam no processamento anormal de nutrientes, tornando benéfico um maior aporte de alguns oligoelementos.<sup>1,3-5</sup> Atualmente, vem se destacando nesse cenário a vitamina D, alvo de constantes estudos.<sup>6,7</sup>

A vitamina D é lipossolúvel e tem características de um hormônio, com similaridade estrutural com os esteroides. Suas formas principais são o colecalciferol (vitamina D3) e o ergocalciferol (vitamina D2), de origens animal e vegetal, respectivamente. Ambas são convertidas em 25-hidroxivitamina-D (25OHD) no fígado e posteriormente em 1,25-di-hidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] nos rins, sendo esta última a forma biologicamente ativa, também chamada de calcitriol. A vitamina D3, além de obtida pela dieta, pode ser sintetizada na pele a partir de exposição suficiente à radiação solar ultravioleta B.<sup>6,8,9</sup>

Os níveis de vitamina D no organismo são influenciados por numerosos moduladores, como paratormônio, cálcio, fósforo e fator de crescimento de fibroblastos-23. Em condições normais, tais níveis são avaliados pela 25OHD sérica, cuja concentração é 500 a 1000 vezes maior que a de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, porém, diretamente proporcional.<sup>7,9</sup>

A vitamina D age através de vias genômicas e não genômicas pleiotrópicas, sendo indispensável para saúde esquelética, desenvolvimento neurológico, sistema imunológico e aparelho cardiovascular. A manifestação clássica da sua deficiência é o raquitismo em crianças e a osteomalácia em adultos, havendo novos apontamentos de que essa hipovitaminose também aumente o risco de doenças cardiovasculares, pulmonares, neoplásicas e de morbimortalidade hospitalar.<sup>6-9</sup>

Diante do crescente interesse pela otimização da terapia adjuvante do paciente crítico por meio do suporte nutricional e das promissoras observações a favor da vitamina D nesse contexto, observa-se a relevância de estudos que abordem especificamente este tema, justificando a necessidade de novas pesquisas e um balanço dos atuais achados literários sobre o assunto.

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura recente sobre a deficiência de tal micronutriente no paciente crítico e os seus possíveis efeitos na evolução e prognóstico dos doentes.

## MÉTODO

A revisão da literatura se caracteriza enquanto estudo que analisa a produção bibliográfica em determinada área

temática, dentro de um recorte de tempo, fornecendo uma visão geral ou um relatório do estado da arte sobre um tópico específico, evidenciando novas ideias, métodos e subtemas que têm recebido maior ou menor ênfase na literatura selecionada.<sup>10</sup>

Para a obtenção dos artigos usados neste estudo, foram utilizados os seguintes critérios de refinamento: estudos publicados entre 2009 e 2018; escritos em português, inglês ou espanhol; exclusão de textos coincidentes e seleção dos textos com total alusão à temática.

Foram então acessados os bancos de dados do Periódico CAPES, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *OneFile* (GALE), *Scopus* (Elsevier), *Science Citation Index Expanded* (Web of Science), *MEDLINE/PubMed* (NLM) e *ScienceDirect Journals* (Elsevier). Utilizou-se os descritores “cuidados críticos” and “vitamina D”, os quais estão contidos na lista dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS), além dos seus correspondentes nas línguas inglesa e espanhola, estando eles contidos nos campos título, resumo ou assunto.

O tratamento dos dados foi realizado por meio da análise qualitativa dos artigos selecionados, inicialmente por dois diferentes autores em sistema duplo-cego, havendo, nos casos de discordância, uma nova análise por parte de um terceiro autor.

Algumas fragilidades encontradas para a coleta de dados foram a não disponibilidade de textos completos em parcela significativa dos trabalhos analisados e também o fato de alguns deles não conterem informações sobre as abordagens metodológicas e objetivos das reflexões, sendo preciso uma leitura na íntegra dos artigos e demais produções.

Somando-se todas as bases de dados, de acordo com os critérios e a metodologia supracitada, foram selecionados 8 artigos, após a exclusão de textos repetidos. Construiu-se então a revisão com a leitura na íntegra e a análise crítica de todos os artigos que foram selecionados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Hipovitaminose D e mortalidade na terapia intensiva

Dos trabalhos selecionados, 4 trataram diretamente da hipovitaminose D como preditora de mortalidade em pacientes críticos da faixa etária adulta, em situações em que não houve administração da vitamina nos grupos estudados.<sup>11-14</sup>

Estudo de coorte realizado em UTI de hospital de ensino em Roma, na Itália, analisou todos os pacientes internados com sepse grave ou choque séptico que tiveram os seus níveis de 25OHD dosados nas primeiras 24 horas após admissão. Considerou-se como ponto de corte para deficiência de vitamina D valores séricos de 20 ng/ml, e níveis < 7 ng/ml como extremamente baixos. Dos 127 pacientes analisados,

93,5% apresentavam 25OHD < 20 ng/ml e 53,3% valores < 7 ng/ml. Os pacientes com níveis extremamente baixos apresentaram uma taxa de mortalidade relacionada à sepse significativamente maior do que o restante da amostra (50,9% versus 26%), além de uma duração mais longa de ventilação mecânica e de necessidade de suporte vasopressor, o que apontou que a hipovitaminose D grave pode ser um forte preditor de mortalidade relacionada à sepse.<sup>11</sup>

Por sua vez, outro estudo italiano, realizado em Florença, comparou pacientes admitidos em UTI por duas diferentes causas: sepse grave/choque séptico (92 pacientes) e vítimas de trauma (72 pacientes). Ambos os grupos tiveram baixos níveis de vitamina D à admissão, com média de 10,1 ng/ml no grupo de pacientes sépticos e de 18,4 ng/ml em pacientes traumatizados, havendo diferença estatisticamente significativa entre os níveis de 25OHD de tais grupos. Porém, por meio de regressão logística multivariada, não se observou a hipovitaminose D como fator significativamente correlacionado a uma maior taxa de mortalidade em pacientes sépticos, sendo então sugerido novos estudos para esclarecer o papel prognóstico desse micronutriente na sepse.<sup>12</sup>

Outro estudo, observacional e prospectivo, que também considerou valores < 20 ng/ml para caracterização de deficiência de vitamina D, constatou que 82,3% de uma amostra de 130 pacientes graves, com necessidade de ventilação mecânica, apresentavam baixos níveis de 25OHD, e que o tempo médio de sobrevida foi significativamente mais longo naqueles com níveis suficientes da vitamina: 24,2 dias ( $\pm$  16,5), contra 15,3 dias ( $\pm$  12,4) no grupo com hipovitaminose. Diante disso, indicou-se que a vitamina D pode ser um biomarcador ou cofator de sobrevivência em pacientes gravemente enfermos.<sup>13</sup>

Mais um estudo observacional, sendo este com uma maior amostra e realizado em 2 centros americanos, demonstrou que a deficiência de vitamina D no início do tratamento intensivo foi preditiva de mortalidade a curto e a longo prazo. Utilizou-se valores diferentes dos estudos anteriormente abordados para caracterizar a deficiência de vitamina D: níveis de 25OHD  $\leq$  15 ng/ml categorizaram a deficiência de vitamina D, considerando-se insuficiência quando valores de 16 a 29 ng/ml e suficiência quando  $\geq$  30 ng/ml. Dos 1325 pacientes contidos na amostra, 50,4% eram deficientes de vitamina D, observando-se nesta parcela uma maior mortalidade em 30 dias, assim como em 90 e em 365 dias após o início do tratamento crítico.<sup>14</sup>

Em síntese, nota-se uma tendência à hipovitaminose D em pacientes criticamente doentes, de forma que três dos quatro estudos supracitados<sup>11,13,14</sup> mostram associação entre maiores taxas de mortalidade e/ou menor tempo de sobrevida com níveis inadequados da vitamina, principalmente quando esses valores se apresentam extremamente baixos. O outro trabalho não encontrou associação entre hipovitaminose D e mortalidade específica por sepse,<sup>12</sup> porém, comparou dois grupos de pacientes graves (quadro séptico e vítimas de trauma), inclusive observando médias baixas da vitamina em ambos, não contrapondo a sugestão de que a deficiência

do micronutriente seja um preditor de mortalidade e um determinante no desfecho clínico de pacientes críticos como um todo.

### Deficiência de vitamina D em pacientes graves nos extremos de idade

A abordagem específica da hipovitaminose D nos pacientes críticos nos extremos etários também foi realizada.<sup>15,16</sup>

Uma produção abordou esse déficit nutricional na faixa etária pediátrica. Trata-se de um estudo observacional e prospectivo que comparou níveis de 25OHD em 156 crianças nas primeiras 12 horas de internação em UTI com os de 289 crianças saudáveis. A deficiência de vitamina D foi definida como valores de 25OHD < 20 ng/ml. As crianças internadas em UTI foram ainda comparadas em relação aos escores de mortalidade *pediatric risk of mortality III* (PRISM III) e *pediatric index of mortality 2* (PIM 2), sendo divididas em 2 grupos de acordo com os percentis: > p75 em pelo menos um dos escores (33 crianças) e < p75 em ambos (123 crianças). A prevalência de hipovitaminose D em crianças internadas foi de 29,5%, enquanto em crianças saudáveis foi de 15,6%. A razão de chance para hipovitaminose D em crianças internadas em UTI foi de 2,26. Não se observou, no entanto, associação entre a deficiência da vitamina e maior previsão de escores de risco de mortalidade, tempo de internação e suporte inotrópico ou respiratório nas crianças criticamente doentes.<sup>15</sup>

Em relação à faixa etária geriátrica, um estudo francês avaliou a associação entre o tempo de internação em unidade de tratamento agudo geriátrico e os níveis de 25OHD na admissão em uma amostra de 253 pacientes, com uma média de idade de 86,2 anos. Considerou-se hipovitaminose D valores de 25OHD  $\leq$  50 nmol/L (20 ng/ml). Observou-se que os idosos com déficit desse oligoelemento apresentaram um tempo de internação em média 3 dias maior que aqueles com níveis adequados. Adiciona-se ainda o achado de associação linear entre a concentração sérica de vitamina D e o tempo de internação, sugerindo que qualquer aumento nos níveis da vitamina associa-se a uma diminuição no período de hospitalização, independente dos valores iniciais.<sup>16</sup>

Nos extremos de idade, portanto, vê-se, assim como em adultos jovens e de meia idade, uma possível propensão à hipovitaminose D em pacientes gravemente enfermos. Apesar de não ter sido constatado em crianças uma associação desse déficit nutricional com tempo de internação ou com outros indicadores de morbimortalidade, na população idosa verificou-se um menor período de hospitalização, reforçando ainda mais a sugestão de que os níveis da vitamina podem ser um relevante fator na evolução clínica e a importância da realização de estudos intervencionistas, com diferentes faixas de idade.

### A suplementação de vitamina D no paciente crítico

Dois dos trabalhos selecionados abordaram a administração da vitamina D nos pacientes submetidos a cuidados intensivos.<sup>17,18</sup>



O primeiro deles avaliou a resposta à administração de 25OHD e 1,25(OH)<sub>2</sub>D em pacientes gravemente enfermos, comparando-os com indivíduos saudáveis (doadores de sangue). Observou-se níveis séricos de vitamina D, tanto das formas hidroxiladas quanto das não hidroxiladas, significativamente menores nos doentes críticos. O grupo de pacientes graves foi ainda subdividido em grupo controle (12 indivíduos), submetidos a altas doses de vitamina D via oral (n = 11) e sujeitos à administração via endovenosa de vitamina D (n = 11). Constatou-se que os pacientes gravemente doentes possuem grande deficiência de vitamina D, a qual foi facilmente corrigida pela administração oral de 25OHD. A administração endovenosa de 1,25(OH)<sub>2</sub>D também demonstrou promover um aumento nos níveis séricos da vitamina, sugerindo que a deficiência funcional do metabolismo do micronutriente nos enfermos graves provavelmente possa também ser corrigida pela administração dessa forma ativa da vitamina.<sup>17</sup>

O mais recente deles, de 2017, trata-se de uma revisão sistemática com metanálise, que envolveu estudos randomizados, englobando 716 pacientes. Observou-se uma mortalidade significativamente menor nos pacientes que fizeram uso da vitamina D comparando-se com o grupo para o qual se administrou placebo: 32% *versus* 40%. Além disso, não foram encontradas diferenças nos eventos adversos entre os 2 grupos.<sup>18</sup>

## REFERÊNCIAS

- Guimarães HP, Assunção MS, Carvalho FB, Japiassú AM, Veras KN, Nácúl FE, et al. Manual de medicina intensiva AMIB. São Paulo: Atheneu; 2014.
- Fontoura CS, Cruz DO, Londero LG, Vieira RM. Avaliação nutricional de paciente crítico. Rev Bras Ter Intensiva. 2006 [Acesso em: 21 Maio 2018];18(3):298-306.
- Manzanares W, Dhaliwal R, Jiang X, Murch L, Heyland DK. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2012;16(2):R66.
- Jensen GL, Wheeler D. A new approach to defining and diagnosing malnutrition in adult critical illness. Curr Opin Crit Care. 2012;18:206-11.
- Marino PL. Compêndio de UTI. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2015.
- Amrein K, Oudemans-van HM, Berger MM. Vitamin therapy in critically ill patients: focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D. Intensive Care Med. 2018;44(11):1940-4.
- De Pascale G, Antonelli M, Quraishi SA. Vitamin D, hospital-acquired infections and mortality in critically ill patients: emerging evidence. In: Vincent JL, editor. Annual update in intensive care and emergency medicine 2017. [place unknown]: Springer International Publishing; 2017. p. 169-83.
- Harvey RA, Ferrier DR. Bioquímica Ilustrada. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.
- Borba VZ, M Mañas NC, Moreira CA. Deficiência de vitamina D: por que, quando e como tratar? In: Vilar L, editor. Endocrinologia clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. p. 1029-36.
- Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it? Einstein (São Paulo). 2010;8(1):102-6.
- De Pascale G, Vallecoccia MS, Schiattarella A, Di Gravio V, Cutuli SL, Bello G, et al. Clinical and microbiological outcome in septic patients with extremely low 25-hydroxyvitamin D levels at initiation of critical care. Clin Microbiol Infect. 2016;22(5):456e7-13.
- Cecchi A, Bonizzoli M, Douar S, Mangini M, Paladini S, Gazzini B, et al. Vitamin D deficiency in septic patients at ICU admission is not a mortality predictor. Minerva Anestesiol. 2011;77(12):1184-9.
- Arnsón Y, Gringauz I, Itzhaky D, Amital H. Vitamin D deficiency is associated with poor outcomes and increased mortality in severely ill patients. QJM. 2012;105(7):633-9.
- Braun AB, Gibbons FK, Litonjua AA, Giovannucci E, Christopher KB. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. Crit Care Med. 2012;40(1):63-72.
- Rey C, Sánchez-Arango D, López-Herce J, Martínez-Cambor P, García-Hernández I, Prieto B, et al. Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. J. Pediatr (Rio J). 2014;90(2):135-42.
- Hélar L, Mateus-Hamdan L, Beauchet O, Annweiler C. Hypovitaminosis D in geriatric acute care unit: a biomarker of longer length of stay. Dis Markers. 2013;35(5):525-9.



17. Mata-Granados JM, Vargas-Vasserot J, Ferreiro-Vera C, de Castro MD, Pavón RG, Gomez JM. Evaluation of vitamin D endocrine system (VDES) status and response to treatment of patients in intensive care units (ICUs) using an on-line SPE-LC-MS/MS method. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):452-5.

18. Putzu A, Belletti A, Cassina T, Clivio S, Monti G, Zangrillo A, et al. Vitamin D and outcomes in adult critically ill patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care.* 2017;38:109-14.

**Como citar:**

Messias VP Neto, Oliveira LB, Oliveira JO. A vitamina D em pacientes críticos: uma revisão da literatura. *Rev Med UFC.* 2019 jul-set;59(3):48-52.

# Identificação de casos de near miss neonatal: que critérios são usados no cenário brasileiro – revisão integrativa

## Neonatal near miss cases identification: which criteria are used in the brasilian scenario – an integrative review

Ocília Maria Costa Carvalho<sup>1</sup>. Ana Tallita de Oliveira Xavier<sup>1</sup>. Ana Paula Mendes Gouveia<sup>1</sup>. Matheus Costa Carvalho Augusto<sup>2</sup>. Francisco Herlânio Costa Carvalho<sup>1</sup>.

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

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar as evidências científicas brasileiras acerca de critérios usados para identificação de casos de *near miss* neonatal. **Método:** Estudo de revisão integrativa nas bases de dados Pubmed/Medline, Scielo e Lilacs. Foram incluídos artigos originais de autoria brasileira que abordassem critérios para identificação de *near miss* neonatal; texto completo; publicados em português, inglês ou espanhol; período de publicação compreendido entre 2007 a 2017; com apresentação consistente dos resultados, métodos e população. Os termos de busca foram: *near miss*, neonatal, mortalidade neonatal e morbidade neonatal nas versões português e inglês. **Resultados:** Cinco estudos contemplaram a revisão, dois estudos transversais, dois estudos de coorte e um estudo descritivo de base de dados. Observou-se inexistência de uma definição para determinar o *near miss* neonatal. Os marcadores Apgar de 5 minutos < 7 e ventilação mecânica parecem mais concordantes entre os autores; variações ocorrem entre as idades gestacionais e os pesos de nascimento. **Conclusões:** Houve uma mostra restrita, ainda que crescente, de estudos nacionais, estes não apresentaram consenso sobre os critérios, mas alguns marcadores comuns mostraram-se capazes de identificar e predizer o *near miss* neonatal, notadamente os baixos peso ao nascer, idade gestacional e Apgar do quinto minuto de vida.

**Palavras-chave:** Near miss. Mortalidade infantil. Recém-nascido.

### ABSTRACT

**Objective:** Analyze the Brazilian scientific evidence on the criteria used to identify the neonatal near miss cases. **Methods:** Consists of an integrative review which used Pubmed/Medline, Scielo and Lilacs databases. The selection criteria consisted of original Brazilian papers who approach the neonatal near miss criteria, full text, published in Portuguese, English or Spanish between 2007 and 2017 with results, methods and populations consistent. The mesh terms used are “Near miss”, “neonatal”, “Neonatal mortality” and “Neonatal morbidity” in English and Portuguese. **Results:** This review contemplate five papers, 2 cross-sectional studies, 2 cohorts study, and 1 database descriptive study. It was noted an inexistence of Neonatal near miss diagnostic criteria. The 5 minute Apgar < 7 markers and the mechanical ventilation was the most concordant criteria, and variations occur among birth weight and gestational age. **Conclusion:** We had a restricted sample, despite the increasing local research, and is noticeable the lack of consensus about Neonatal near miss criteria, however the birth weight, gestational age, and the 5 minutes Apgar were able to predict Neonatal near miss.

**Keywords:** Near Miss, healthcare. Infant mortality. Infant, newborn.

**Autor correspondente:** Ocília Maria Costa Carvalho, Rua José Euclídes, 160, Bairro de Fátima, Fortaleza, Ceará. CEP: 60040-520. Telefone: +55 85 98698-4054. E-mail: ociliacarvalho@hotmail.com

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

Recebido em: 14 Jul 2019; Revisado em: 02 Set 2019; Aceito em: 02 Set 2019.

## INTRODUÇÃO

A mortalidade infantil se mantém como um grave problema da Saúde Pública. Sua taxa caiu consideravelmente nas últimas décadas, porém a responsabilidade do componente neonatal persiste em níveis elevados e com pouca modificação do componente neonatal precoce. Cerca de 75% dessas mortes ocorrem no período neonatal e mais da metade na primeira semana de vida.<sup>1</sup>

Ações preventivas, como as campanhas de vacinação, estímulo ao aleitamento e o controle da diarreia refletiram na queda da mortalidade referente ao componente pós-neonatal. A mortalidade no período neonatal, porém, requer um manejo mais delicado da relação entre as variáveis biológicas, sociais e de assistência à saúde, fato que dificulta a articulação de ações efetivas.<sup>2</sup>

Tal quadro tem suscitado ações de mobilização como os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável que pretendem reduzir a mortalidade neonatal para igual ou menor que 12 por 1000 nascidos vivos, em todos os países do mundo.<sup>3</sup>

A valorização da morbidade é igualmente relevante, pois quadros complexos e de alto risco fornecem informações preciosas para orientação de condutas mais adequadas, contribuindo para prevenção de desfechos indesejáveis. Estima-se que a taxa de eventos de quase morte neonatal é quatro vezes maior do que o número de mortes.<sup>4</sup> No entanto, critérios ainda não foram definidos de maneira inequívoca para a morbidade neonatal severa – “near miss”. Este conceito atual, diz respeito a um recém-nascido que quase morreu, mas sobreviveu a uma complicação grave que ocorreu durante a gravidez, parto ou no período neonatal.<sup>5</sup>

Crerios clínicos, laboratoriais e de manejo já foram definidos na área de saúde materna, e o conceito de *near miss* materna tem sido cada vez mais utilizado como importante instrumento para avaliar e aprimorar a qualidade do atendimento.<sup>6</sup> Este conceito foi uniformizado pela OMS em 2009.

Assim como na saúde materna, é inegável que a aplicação de um conceito de *near miss* ao contexto neonatal pode também se configurar como uma importante ferramenta para avaliação e melhoria da assistência prestada ao recém-nascido, bem como fortalecer o sistema de saúde.<sup>5</sup> Tais critérios devem ser estabelecidos a partir de evidências sobre sua sensibilidade e especificidade em identificar os casos realmente graves, ser simples, práticos, com boa aplicabilidade no sistema de saúde, independentemente do nível de desenvolvimento local.<sup>6</sup>

Considerando a necessidade do conhecimento das evidências já produzidas sobre a temática no Brasil para melhor entendimento do contexto atual, o objetivo desse estudo é realizar uma revisão integrativa acerca da produção brasileira sobre critérios usados para identificação de casos de *near miss* neonatal nos últimos 10 anos.

## METODOLOGIA

O estudo foi realizado por meio de uma revisão integrativa,

esta conduzida seguindo as etapas recomendadas: definição da questão norteadora, busca na literatura, coleta de dados (definição das informações a serem extraídas dos estudos), análise crítica dos estudos selecionados, apresentação dos resultados e discussão da revisão integrativa.<sup>7</sup>

A questão norteadora para o desenvolvimento do estudo foi: O que é retratado nas produções científicas brasileiras acerca de critérios para identificação de casos de *near miss* neonatal?

A busca na literatura ocorreu entre os meses de abril a junho de 2018, nas bases de dados *online*: *U.S. National Library of Medicine* (PUBMED); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Os termos específicos adotados para a estratégia de busca foram: “near miss” (near miss) AND “neonatal” (neonatal), “near miss” AND “mortality neonatal” (mortalidade neonatal) e “near miss” AND “morbidity, neonatal” (morbidade, neonatal) nas versões português e inglês, igualmente nas três bases de dados.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: estudos originais de autoria brasileira que abordassem critérios para identificação de casos *near miss* neonatal; texto completo disponível nas bases de dados selecionadas; publicados em português, inglês ou espanhol; período de publicação compreendido entre 2007 a 2017; com apresentação consistente dos resultados, métodos e população. Os critérios de exclusão foram: teses, dissertações, monografias, editoriais, revisões, manuais, livros e artigos repetidos em duas ou mais bases de dados.

Para a seleção dos estudos, dois revisores independentes analisaram os títulos e resumos e selecionaram aqueles que parecessem preencher os critérios para sua inclusão. Foram encontrados 182 estudos, sendo 175 excluídos por não atenderem ao objetivo da investigação e 02 por serem de revisão. Logo, foram recuperados 05 estudos para avaliação na íntegra e todos propuseram a revisão. Realizou-se então a análise criteriosa e sistemática utilizando-se para tanto um instrumento adaptado<sup>7</sup> (Figura 1).

Para a avaliação do nível de evidência dos artigos, seguiu-se a classificação: Nível 1: resultados obtidos por metanálise e estudos clínicos controlados e randomizados; Nível 2: estudos com desenho experimental; Nível 3: estudos com delineamento quase-experimental; Nível 4: evidências que emergiram de estudos descritivos ou com abordagem metodológica qualitativa; Nível 5: evidências que surgem de relatórios de casos ou relatos de experiência; Nível 6: evidências coletadas baseadas em opiniões de especialistas ou legais.<sup>8</sup>

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na presente revisão integrativa, analisou-se cinco estudos brasileiros que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos, abordando meios para identificação prática e

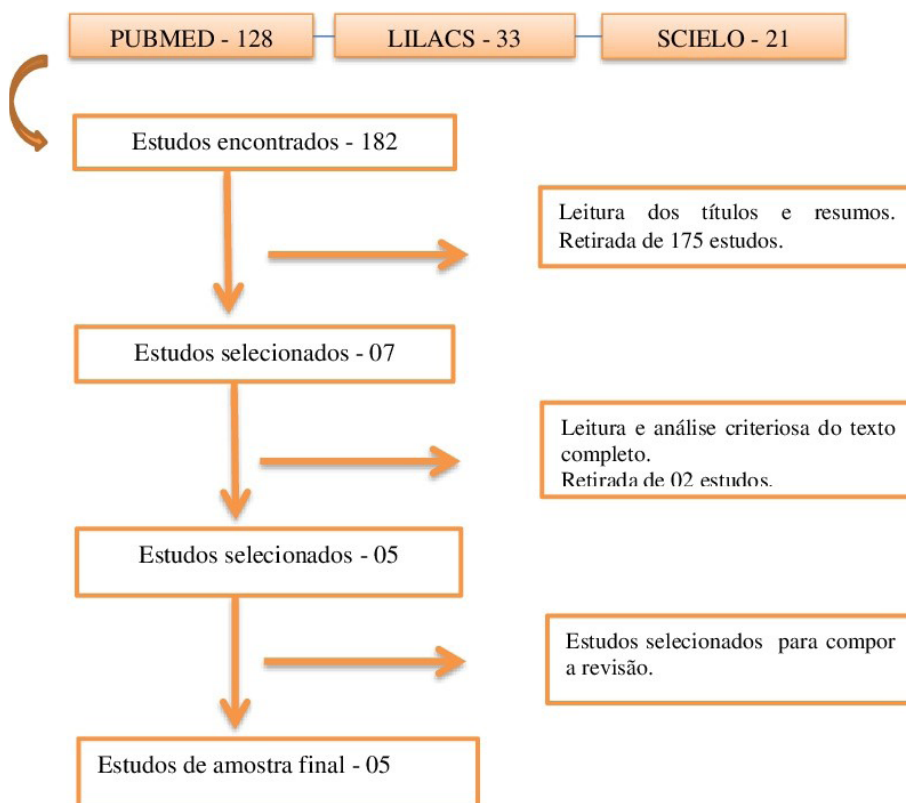
eficaz dos critérios para os casos de *near miss* neonatal. Tal interesse sobre o tema deve-se ao seu relevante potencial de impactar o atual contexto da morbidade neonatal uma vez que se trabalhe sobre informações mais detalhadas acerca de sua definição e sejam esboçados critérios que a ratifiquem.

Pertinente ao ano de publicação analisou-se um artigo em 2010, dois em 2014, e dois em 2017, em cujo delineamento evidenciou-se: dois estudos transversais, dois de coorte e um

estudo descritivo de base de dados. Quanto à relevância das evidências obtidas nos artigos, todos apresentaram um nível de evidência 4 (Quadro 1).

No que tange o objetivo desta revisão, observou-se que não há consenso quanto aos marcadores para identificação de casos de *near miss neonatale* que artigos anteriores já são utilizados como referência para identificação dos casos nos estudos mais recentes.

**Figura 1.** Identificação, seleção e inclusão dos estudos na amostra da revisão integrativa. Brasil, 2018.



**Quadro 1.** Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa.

Título do artigo/ano	Autores	Proposta do estudo	Resultados	Conclusões/Recomendações
Neonatal near miss approach in the 2005 WHO Global Survey Brazil <sup>9</sup> . 2010	Pileggi C, Souza JP, Cecatti JG, Faúndes A.	Testar a aplicabilidade do conceito de near miss neonatal e seus indicadores no contexto dos serviços de saúde brasileiros.	Foram considerados casos de near miss neonatal os sobreviventes que apresentaram: muito baixo peso ao nascer (< 1500g), idade gestacional < 30 semanas e Apgar<7 no 5º min. Taxa de mortalidade foi de 8,2/1000 nascidos vivos e taxa de near miss 21,4/1000 nascidos vivos.	Concluiu que a aplicação desse conceito de near miss poderá fortalecer o sistema de saúde.  Que esses critérios de definição do conceito devam ser simples, aplicáveis em serviços individuais e ao nível do sistema de saúde. Independente do nível de desenvolvimento local.  Recomenda o desenvolvimento e a validação de um conjunto amplo de marcadores clínicos, laboratoriais de condições críticas com risco de vida neonatal e intervenções de salvamento.

Continua.

Continuação.

Título do artigo/ano	Autores	Proposta do estudo	Resultados	Conclusões/Recomendações
Development of criteria for identifying near-miss cases: analysis of two WHO multicountry cross-sectional studies <sup>10</sup> . 2014	Pileggi-Castro C, Camelo JS Jr, Perdoná GC, Mussi-Pinhata MM, Cecatti JG, Mori R, Morisaki N, YunisK, Vogel JP, Tuncalp O, Souza JP.	Explorar preditores tradicionais de mortalidade neonatal precoce como critérios para identificar os casos de near miss entre bebês de alto risco.	Foram considerados a análise de dois estudos transversais da OMS. 1º WHOSe o 2º WHOMCS. Inicialmente foram desenvolvidos critérios pragmáticos de morbidade neonatal grave, usando os dados da WHOSe, que foi validado com os dados de WHOMCS. Critérios desenvolvidos: PRAGMÁTICOS – peso <1750g, Apgar < 7 no 5º min, idade gestacional <33 semanas. GESTÃO – terapia antibiótica parenteral, CPAP nasal, entubação, fototerapia (1 <sup>as</sup> 24h), ressuscitação cardiopulmonar, medicação vasoativas, anticonvulsivante, surfactante, cirurgia, esteroides para tratamento refratário de hipoglicemia.	Conclui que os recém-nascidos que apresentam marcadores selecionados de gravidade e sobrevivem a primeira semana de vida podem ser considerados casos de near miss neonatal. Recomenda que esta definição e critérios podem ser vistos como uma base para futuras aplicações do conceito near-miss em saúde neonatal. Que essas ferramentas podem ser usadas como orientação para decisões políticos sobre a melhor forma de aplicar recursos para melhorar a qualidade dos cuidados e reduzir a mortalidade neonatal.
Morbidade neonatal near miss na pesquisa Nascido no Brasil <sup>11</sup> . 2014	Silva AA, Leite AJ, Lamy ZC, Moreira ME, Gurgel RQ, Cunha AJ, Leal MC.	Construir um indicador de morbidade neonatal near miss utilizando dados da Pesquisa Nascido no Brasil;  Avaliar seu poder discriminatório para prever a mortalidade neonatal;  Verificar se ele está associado com algumas variáveis demográficas, socioeconômicas e relacionadas aos serviços de saúde.	Foram estudadas 19 variáveis e o indicador de morbidade neonatal foi composto por: Peso ao nascer <1500g; Apgar <7 no 5º min; idade gestacional <32 semanas; ventilação mecânica; malformação congênita. Taxa de morbidade neonatal near miss foi de 39,2/1000 nascido vivos, quatro vezes maior que a taxa de mortalidade. A taxa de morbidade apresentou alta sensibilidade e especificidade.	Concluiu que o indicador de morbidade neonatal near miss com base nas cinco variáveis foi capaz de identificar situações associadas a alto risco de morte neonatal.
Estudo de base populacional sobre a prevalência de near miss neonatal em município do sul do Brasil: prevalência e fatores associados <sup>12</sup> . 2017	Silva GA, Rosa KA, Saguier ES, Henning E, Mucha E, Franco SC.	Identificar a prevalência de morbidade neonatal near miss no município de Joinville, SC e os fatores associados.	Os casos de near miss neonatal foram identificados com base nos critérios da Pesquisa Nascido no Brasil. A prevalência de near miss foi de 33/1000 nascidos vivos. Sete vezes maior que a mortalidade neonatal. A prevalência nos hospitais públicos foi significativamente superior que nos hospitais privados. Parto cesárea e em hospital público associaram-se mais ao desfecho estudado. Variáveis sociodemográficas maternas não apresentaram associação significativa.	Concluiu que a morbidade neonatal near miss constitui uma promissora ferramenta e de bastante utilidade para monitorar e evitar a quase morte no período neonatal. Como também possibilitar a avaliação da qualidade do manejo dos recém-nascidos com complicações. Assim como subsidiar o planejamento adequado de recursos e prioridades na qualidade da assistência às gestantes, parturientes e recém-nascidos.  Conhecer os fatores determinantes em diferentes contextos nacionais podem propiciar ações de saúde pública, direcionadas para necessidade de cada local.

Continua.

Conclusão.

Título do artigo/ano	Autores	Proposta do estudo	Resultados	Conclusões/Recomendações
Neonatal near miss and mortality: factors associated with life-threatening conditions in newborns at six public maternity hospitals in Southeast Brazil <sup>13</sup> . 2017	Kate PL, Mello-Jorge MH, Silva KS, Fonseca SC.	Investigar associação entre características maternas e de cuidados em saúde e condições de vida classificados como casos de near miss neonatal em seis hospitais públicos nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro em 2011.	Os critérios para identificação de near miss foram: idade gestacional < 32 semanas, peso ao nascer < 1500g, Apgar<7 no 5º min. Mulheres negras, hemorragia, hipertensão, sífilis, falta de cuidado pré-natal, cesariana, grupo etário > 35 anos, primiparidade e hospital específico, estiveram associadas com near miss neonatal.	Concluiu que a prevenção de doenças perinatais que ameaçam a vida ainda é um grande desafio. Que os recém-nascidos com risco de vida que sobrevivem ao período neonatal, provavelmente exigirão uma maior atenção do serviço de saúde e das famílias. Contribuindo para um novo perfil de morbidade infantil.

Sabe-se que a mortalidade no período neonatal, configura-se como uma complexa e estreita relação entre variáveis biológicas, sociais e de assistência à saúde, fato que se reflete na dificuldade de realização de ações que efetivamente corroborem para sua redução.<sup>2</sup> Desse modo, optou-se por estudar o cenário brasileiro a fim de acompanhar sua realidade acerca da evolução do tema, identificando os obstáculos existentes à realização de futuras pesquisas, dado o entendimento de que, para a consolidação de um conceito padrão, é necessário que todos os aspectos relacionados à morbimortalidade neonatal devam ser identificados e analisados.

Portanto, especificou-se os critérios mais descritos e analisou-se a opinião científica quanto à sua efetividade na determinação de casos de *near miss* neonatal.

Data de 2010 o primeiro estudo brasileiro contemplando a aplicabilidade do conceito *near miss* neonatal. Uma equipe, analisou dados brasileiros de 19 serviços de saúde que fizeram parte do 2005 WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. Os autores testaram a aplicabilidade do conceito de *near miss* neonatal e seus indicadores no contexto dos serviços de saúde brasileiros. Consideraram casos os sobreviventes que apresentaram: muito baixo peso ao nascer (< 1500g), idade gestacional < 30 semanas e Apgar<7 no 5º min.<sup>9</sup>

Um estudo tido como de grande valor, pois através deste evolui-se critérios específicos para identificação de casos de *near miss* neonatal. Os autores apreciaram a análise de dois estudos transversais da OMS, o 1º Inquérito Global sobre Saúde Materna e Perinatal (WHOGS) e o 2º Inquérito Multi-países sobre Saúde Materna e Neonatal (WHOMCS).<sup>5</sup>

Para tanto, seguiram-se duas análises, primeiramente o desenvolvimento de critérios pragmáticos de morbidade neonatal grave, usando-se o conjunto de dados do WHOGS. Dos dados do WHOMCS, determinaram os marcadores

de gerenciamento de gravidade. Combinando os dados pragmáticos e de gerenciamento desenvolveram um conjunto completo de critérios.

São PRAGMÁTICOS – peso <1750g, apgar< 7 no 5º minuto, idade gestacional<33 semanas. MANEJO– terapia antibiótica parenteral, CPAP nasal, intubação, fototerapia (1ª 24hs), ressuscitação cardiopulmonar, medicação vasoativas, anticonvulsivante, uso de surfactante, submissão a procedimento cirúrgico e uso de esteroides para tratamento refratário de hipoglicemia. A partir dessa avaliação selecionou-se (peso ao nascer < 1750g; Apgar no 5 minuto < 7, e idade gestacional <33 semanas) para integrar a proposta de definição de *near miss* neonatal, por estes apresentarem expressiva acurácia diagnóstica capaz de identificar situações associadas a alto risco de morte neonatal.

Os dados da pesquisa Nascer no Brasil, também foi estudado e 19 variáveis foram analisadas para compor o indicador de morbidade neonatal. Destas, as variáveis peso ao nascer <1500g; Apgar<7 no 5º min; idade gestacional <32 semanas; ventilação mecânica e malformação congênita, foram capazes de identificar situações associadas a alto risco de morte neonatal.<sup>10</sup>

Um estudo mais recente identificou a prevalência da morbidade neonatal e seus fatores associados no município de Joinville-SC e usou como critérios para identificar *near miss* neonatal, os dados da pesquisa Nascer no Brasil. Evidenciou uma prevalência de *near miss* de 33/1000 nascidos vivos, sete vezes maior que a mortalidade neonatal.<sup>11</sup>

Uma pesquisa realizada no sudeste brasileiro utilizou como critérios para identificação de casos de *near miss*: idade gestacional < 32 semanas, peso ao nascer < 1500g, Apgar<7 no 5º min. Associou também as características maternas, cuidados de saúde e condições de vida. Alerta para prevenção de doenças perinatais que ameaçam a vida, bem como a



demanda por elas geradas no SUS. Que tal panorama ainda constitui um grande desafio, uma vez que os recém-nascidos com risco de vida que sobreviveram ao período neonatal, exigirão maior atenção dos serviços de saúde e das famílias. Desse modo, tem-se, então, o delineamento de um novo perfil de morbidade infantil.<sup>12</sup>

Um recente estudo traçou um panorama das principais pesquisas brasileiras sobre critérios usados para determinar o *near miss* neonatal, ratificando, desta vez ainda mais amplamente, a eficácia de tais marcadores na determinação desses casos. Testou-se, ainda, a validade dos critérios pragmáticos das definições existentes de *near miss* neonatal, usando-os durante todo o período infantil (0-6 dias; 0-27 dias e < 1 ano), estimando, assim, indicadores de cuidados perinatais, relacionados ao conceito de *near miss* neonatal, em maternidades públicas.<sup>13</sup>

Verifica-se não haver consenso entre a totalidade dos critérios utilizados. Apgar de 5 minutos < 7 e necessidade de ventilação mecânica parecem ser mais concordantes entre os autores. Ocorre, no entanto, variações entre as idades gestacionais e os pesos de nascimento; provavelmente em virtude da ampla diferença entre a qualidade dos serviços de neonatologia oferecidos em localidades com recursos discrepantes.

Após o estudo, nos pareceu considerar a definição de Silva et al (2014), como a mais aplicável, pois seus pontos de corte apresentaram valores frequentemente abordados em estudos epidemiológicos. Os autores utilizam como critérios: a idade gestacional < 32 semanas, peso ao nascer < 1500kg e Apgar no 5º minuto < 7. Vale ressaltar que esta definição foi baseada na análise de dados exclusivamente brasileiros, portanto, mais adequados à realidade nacional. Recomendou-se, também, o uso com parcimônia na incorporação de anomalias congênitas,

restringindo-as a malformações graves do SNC e do sistema cardiovascular.<sup>13</sup>

Considera-se então, premente a necessidade da uniformização dos critérios, por órgãos de interesses internacionais como a OMS, a exemplo do que já ocorreu com os critérios de *near miss* materno,<sup>6</sup> com critérios úteis na identificação dos maiores riscos de óbito, reprodutíveis, de fácil aplicação, especialmente para que os estudos realizados em localidades diferentes possam ser comparados entre si.

Acredita-se que, pelo estudo de grandes amostras de crianças sobreviventes de situações de risco será possível conhecer e compreender os fatores que as impediram de evoluir para o óbito. Prever-se-á, então, de modo mais específico, a morbidade e a mortalidade, o que se configurará como ferramenta facilitadora da elaboração de estratégias para atuação precoce nesses fatores de risco durante o período do pré-natal até o nascimento. Tal iniciativa poderá refletir consideravelmente na melhoria da qualidade da assistência prestada no pré-natal, parto e nascimento.

Para tanto há a necessidade de incentivar e explorar estudos em vários contextos e que, nesses cenários, os marcadores clínicos, laboratoriais e infra estruturais possam ser estudados e explorados.

## CONCLUSÃO

Houve uma mostra restrita, ainda que crescente, de estudos nacionais sobre o tema. Estes não apresentaram consenso sobre os critérios, mas alguns marcadores comuns mostraram-se capazes de identificar e prever o *near miss* neonatal, notadamente os baixos peso ao nascer, idade gestacional e Apgar do quinto minuto de vida.

## REFERÊNCIAS

1. United Nations Children's Fund - Unicef. Child survival [Internet]. New York: UNICEF; [Acesso em: 24 abr 2017]. Disponível em: <https://www.unicefusa.org/mission/survival>
2. Rajaratnam JK, Marcus JR, Flaxman AD, Wang H, Levin-Rector A, Dwyer L, et al. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. *Lancet*. 2010;375(9730):1988-2008.
3. United Nations. Sustainable development goals [Internet]. New York: United Nations; 2015 [Acesso em: 17 out 2017]. Disponível em: <https://sustainabledevelopment.un.org>
4. United Nations Children's Fund - Unicef. Levels and trends in child mortality: report 2014. New York: UNICEF; 2014 [Acesso em: 20 mar 2016]. Disponível em: [http://www.unicef.org/media/files/Levels\\_and\\_Trends\\_in\\_Child\\_Mortality\\_2014.pdf](http://www.unicef.org/media/files/Levels_and_Trends_in_Child_Mortality_2014.pdf)
5. Pillegi-Castro C, Camelo JS Junior, Perdoná GC, Mussi-Pinhata MM, Cecatti JG, Mori R, et al. Development of criteria for identifying neonatal near-miss cases: analysis of two WHO multicountry cross-sectional studies. *BJOG*. 2014;121(Supl 1):110-8.
6. Say L, Souza JP, Pattinson RC; WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss - towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(3):287-96.
7. Ursi ES. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura [dissertação]. São Paulo: Departamento de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2005. 128 p.
8. Stetler CB, Morsi D, Rucki S, Broughton S, Corrigan B, Fitzgerald J, et al. Utilization - focused integrative reviews in a nursing service. *Appl Nurs Res*. 1998;11(4):195-206
9. Pileggi C, Souza JP, Cecatti JG, Faúndes A. Neonatal near miss approach in the 2005 WHO Global Survey Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1):21-6.
10. Silva AA, Leite AJ, Lamy ZC, Moreira ME, Gurgel RQ, Cunha AJ, et al. Morbidade neonatal near miss na pesquisa Nascer no Brasil. *Cad Saúde Publica*. 2014;30(supl 1):S182-91.
11. Silva GA, Rosa KA, Saquier ES, Henning E, Mucha F, Franco SC. Estudo de base populacional sobre a prevalência de near miss

neonatal em município do sul do Brasil: prevalência e fatores associados. *Rev Bras Saúde Matern Infant.* 2017;17(1):159-67.

12. Kale PL, Mello-Jorge MH, Silva KS, Fonseca SC. Neonatal near miss and mortality: factors associated with life-threatening conditions in newborns at six public maternity hospitals in Southeast Brazil. *Cad Saude Publica.* 2017;33(4):1-12.

13. Kale PL, Jorge MH, Laurenti R, Fonseca SC, Silva KS. Pragmatic criteria of the definition of neonatal near miss: a comparative study. *Rev Saude Publica.* 2017;51:111.

**Como citar:**

Carvalho OM, Xavier AT, Gouveia AP, Augusto MC, Carvalho FH. Identificação de casos de near miss neonatal: que critérios são usados no cenário brasileiro – revisão integrativa. *Rev Med UFC.* 2019 jul-set;59(3):53-59.

# Hemofilia sem diagnóstico prévio: um desafio na cirurgia pós-trauma

## Hemophilia without prior diagnosis: a challenge in post-trauma surgery

Danival Ferreira de Castro Júnior<sup>1</sup>. Lorena Passos Soares<sup>1</sup>. Caio Túlio Vale Frazão<sup>1</sup>. Natália Cristina Alves<sup>1</sup>. Gentil Augusto Frazão Júnior<sup>2</sup>. Rodrigo da Costa Carvalho<sup>1</sup>. Wagner Minghini<sup>1</sup>.

1 Centro Universitário UnirG, Gurupi, Tocantins, Brasil. 2 Hospital Municipal Daniel Gonçalves, Canaã dos Carajás, Pará, Brasil.

### RESUMO

A hemofilia A leve é uma discrasia sanguínea hereditária rara que normalmente não se manifesta com sangramentos, a menos que haja traumas ou procedimentos cirúrgicos. O diagnóstico prévio, tanto no pré como no pós-operatório, é um obstáculo a ser vencido. Trata-se de um paciente hemofílico A sem diagnóstico prévio, vítima de acidente motociclístico, com formação de hematoma retroperitoneal e submetido a uma laparotomia exploradora, evoluindo com hemorragias persistentes. Foi submetido a atos cirúrgicos até o estabelecimento do diagnóstico e estabilização do quadro após reposição do fator VIII.

**Palavras-chave:** Laparotomia. Hemofilia A. Hematoma. Acidentes de trânsito.

### ABSTRACT

Mild hemophilia A is a rare hereditary blood dyscrasia that usually does not manifest with bleeding, unless there are trauma or surgical procedures. Previous diagnosis, in the pre and postoperative period, is an obstacle to be overcome. It is a hemophilic A patient without previous diagnosis, a motorcycle accident victim, with retroperitoneal hematoma formation and submitted to an exploratory laparotomy, evolving with persistent hemorrhages. He underwent surgical procedures until the diagnosis and stabilization of the condition after factor VIII replacement.

**Keywords:** Laparotomy. Hemophilia A. Hematoma. Accidents, traffic.

**Autor correspondente:** Danival Ferreira de Castro Júnior, Avenida dos Reis, número 646, Vila Reis, Carmo do Rio Verde, Goiás, Brasil. CEP: 76340-000. Telefone: +55 62 99677-3272. E-mail: danivaljr@yahoo.com.br

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

Recebido em: 14 Mai 2018; Revisado em: 06 Out 2018; Aceito em: 06 Out 2018.

## INTRODUÇÃO

O trauma vem se destacando na atualidade como grande causa de morbimortalidade no contexto mundial.<sup>1</sup> Uma das principais complicações atrelada à gravidade desses pacientes é a hemorragia, seja de forma externa ou pela formação de hematomas.<sup>2</sup> Sabe-se que o processo traumático pode agir como desencadeador de sangramentos em pacientes com alguns distúrbios hemostáticos como na hemofilia A leve.<sup>3</sup>

A hemofilia A é uma coagulopatia rara, hereditária, ligada ao cromossoma X que ocorre devido a mutações nos genes do fator VIII, levando a uma redução ou a uma produção defeituosa dessa proteína.<sup>4</sup> A prevalência mundial dessa doença gira em torno de 1:10.000 nascimentos masculinos,<sup>5</sup> sendo que a forma leve ocorre em 30 a 40% dos casos.<sup>6</sup>

Os procedimentos cirúrgicos em hemofílicos deveriam sempre ser precedidos de extensa investigação clínica e laboratorial, além de adequação prévia dos níveis do fator deficiente através de sua administração endovenosa.<sup>7</sup> Porém, a ausência de diagnóstico prévio dessa coagulopatia associada a situações cirúrgicas não eletivas dificultam o *screening* e a profilaxia pré-cirúrgica, possibilitando o surgimento de complicações, como hemorragias e formação de hematomas tardios ao ato operatório.<sup>7</sup>

Neste relato os autores expõem um raro caso de Laparotomia Exploradora (LE) em um paciente hemofílico sem diagnóstico prévio, após trauma abdominal fechado. A abordagem cirúrgica de urgência em pacientes hemofílicos não diagnosticados é uma situação pouco abordada pela literatura o que gera uma dificuldade tanto no diagnóstico pós-operatório da discrasia quanto na conduta a ser desempenhada frente a estes casos, levando muitas vezes a sucessivos atos operatórios desnecessários, colocando em risco a vida do paciente.

Tal relato tem como intuito expandir o rol literário a respeito da abordagem cirúrgica neste perfil de hemofílicos, além de subsidiar a conduta em situações semelhantes que possam ocorrer no dia a dia do meio cirúrgico.

## RELATO DO CASO

Paciente, sexo masculino, 17 anos, vítima de trauma motociclístico. Foi admitido no Hospital Regional de Gurupi (HRG) 18 horas após o ocorrido, referindo dor intensa em flanco direito (FD), associada a náuseas e vômitos. Apresentava escoriações superficiais no abdome, o qual se encontrava plano, doloroso à palpação superficial e profunda, com descompressão brusca negativa e massa palpável em FD. Eupneico, normocorado, Glasgow 15. Nos exames complementares iniciais verificou-se anemia leve, plaquetograma normal e razão normatizada internacional (RNI) levemente elevada (Quadro 1).

A tomografia computadorizada (TC) evidenciou a presença de volumoso hematoma retroperitoneal desde suprarenal direita até artéria ilíaca comum, com volume aproximado de 1.120 cm<sup>3</sup>, rechaçando o cólon ascendente anteriormente (Figura 1 e 2).

**Figura 1.** Tomografia computadorizada de abdome total com contraste na fase portal, corte coronal, evidenciando extenso hematoma retroperitoneal.



**Figura 2.** Tomografia computadorizada de abdome total sem contraste, corte transversal, com extenso hematoma retroperitoneal rechaçando cólon ascendente anteriormente.



O paciente foi submetido a uma LE sob anestesia geral, através de uma incisão longitudinal mediana supra e infraumbilical. Foi encontrado grande hematoma retroperitoneal e cólon ascendente com segmento desvascularizado de aproximadamente 4cm. Prosseguiu-se com uma hemicolecomia direita com íleo-cólon anastomose latero-lateral com síntese por grampeador linear autocortante e drenagem do hematoma. Foi colocado um dreno tubulolaminar na goteira parieto-cólica direita e fechamento por planos. No pós-operatório (PO) foram prescritos: 2.000 mL de cristaloides, antibioticoterapia profilática e sintomáticos. Paciente foi encaminhado para unidade de terapia intensiva (UTI) em uso de noradrenalina, sedado e em ventilação mecânica. Foram ainda infundidas 3 bolsas de concentrado de hemácias, tipo O positivo (Quadro 1).

**Quadro 1.** Evolução dos parâmetros clínicos do paciente segundo dia de internação.

Tempo de internação (em dias)	Índices hematimétricos	Quantidade de hemoderivados (bolsas)	Débito do dreno (mL)	Pressão arterial (mmHg)	Frequência cardíaca (bpm)
1º	Hb: 11,3 g/dL Hm: 3,84 tera/L Ht: 32,7% Plaq: 251.000/mm <sup>3</sup> RNI: 1,66 TP: 38s	CH: 3	Seroso, volume desprezível	125 x 77	95
3º	Hb: 5,4 g/dL Hm: 2,52 tera/L Ht: 21,6% Plaq: 152.000/mm <sup>3</sup> RNI: 3,35 BT: 8,01 mg/dL BD: 2,16 mg/dL BI: 5,85 mg/dL	CH: 3 PF: 3	Seroso, volume desprezível	-	116
4º	Hb: 6,3 g/dL Ht: 18,3%	CH: 3 PF: 3	Seroso, volume desprezível	151 x 56	115
5º	Hb: 6,4 g/dL Ht: 19,1%	CH: 4 PF: 14 CRIO: 22	Hemático com coágulos, volume 2.510	-	-
6º	Hb: 6,3 g/dL Ht: 18,3%	CH: 5 PF: 5	Seroso, volume desprezível	107 x 50	138
7º		CH: 1 PF: 5	Seroso, volume desprezível	110 x 56	142
8º	Hb: 6,9 g/dL Ht: 21,1 % RNI: 1,80	Não transfundido	Seroso, volume desprezível	118 x 68	98
10º	Hb: 8,3 g/dL Ht: 26 % BT: 5,06 mg/dL	Não transfundido	Hemático, volume 550	120 x 70	121
13º	RNI: 2	Não transfundido	Hemático com coágulos, volume 1.250	-	-
16º		CH: 3 PF: 3	Seroso, volume desprezível	-	-
19º	Hb: 5,4 g/dL Ht: 16%	CH: 6	Seroso, volume desprezível	-	118
20º - 24º	Hb: 3 g/dL Ht: 10% TTPa: 47s	PF: 23 CRIO: 10	Seroso, volume desprezível	110 x 50	-
25º (Início da reposição de fator VIII)	Hb: 4,1 g/dL Ht: 12,9% Plaq: 496.000/mm <sup>3</sup> TTPa: 63,6 TAP: 14,7 Fator VIII: 8,7 Fator IX: 73,71 Inibidor: Negativo	CH: 3	Seroso, volume desprezível	117 x 54	-
27º	-	CH: 12	Seroso, volume desprezível	119 x 60	-
29º	Hb: 9,3 g/dL Ht: 28% BI: 1,19 mg/dL TTPa: 1,17s RNI: 1,0	Não transfundido	Seroso, volume desprezível	121 x 70	102
39º (Alta hospitalar)	Hb: 9 g/dL Ht: 29%	Não transfundido	Retirado	130 x 70	108

**Legenda:** Hb: Hemoglobina; Hm: Hemácia; Ht: Hematócrito; Plaq: Plaqueta; RNI: Razão normalizada internacional; TP: Tempo de protrombina; BT: Bilirrubina total; BD: Bilirrubina direta; BI: Bilirrubina indireta; TTPa: Tempo de tromboplastina parcialmente ativada; TAP: Tempo de atividade da protrombina; Fator VIII: Fator VIII de Coagulação; Fator IX: Fator IX de coagulação; Inibidor: Inibidor do fator VIII; CH: Concentrado de hemácias; PF: Plasma fresco; CRIO: crioprecipitado.



O Quadro 1 demonstra toda a evolução clínica pós-cirúrgica do paciente de acordo com o dia de internação descrita a seguir. Até o quarto dia de internação evoluiu com anemia severa, elevação do RNI, icterícia, sangramento persistente pelos drenos e ferida operatória (FO); porém, hemodinamicamente estável, recebeu 15 bolsas de hemoderivados neste período.

No quinto dia apresentou um sangramento súbito de grande monta através do dreno com presença de coágulos, foi submetido à nova LE que evidenciou volumosa quantidade de sangue em toda cavidade abdominal, oriunda de pequenos vasos mesentéricos e epiploicos. Foi feita a cauterização destes vasos, lavagem da cavidade abdominal seguida de aspiração, colocação de dreno penrose na goteira parietocólica e fechamento por planos. Para controle hemostático foi prescrito ácido tranexâmico e realizada a infusão de 40 bolsas de hemoderivados em pré e pós-operatório. Devido a persistência da hemorragia através do dreno e FO novo ato operatório foi realizado no sexto dia de internação com achados semelhantes ao anterior, procedendo-se com a mesma conduta. No PO foram infundidas mais 10 bolsas de sangue e retirado uso de noradrenalina. Do sétimo ao décimo oitavo dia manteve-se estável, com variações dos índices hematimétricos, ainda anêmico, icterico e em sangramento ativo. Foi extubado permanecendo em ventilação espontânea e recebeu ao todo 6 bolsas de hemoconcentrados.

No 19º dia, após realização de uma ultrassonografia abdominal foi evidenciado um hematoma sub-hepático de 832cm<sup>3</sup>, sendo submetido à cirurgia para drenagem do hematoma, além de cauterização de pequenos vasos, retirada de coágulos e tecidos necróticos. Foram inseridos 3 drenos túbulo-laminares e a síntese da parede abdominal em bloco, recebeu 6 bolsas de concentrado de hemácias. Permaneceu na UTI até o vigésimo quinto dia de internação, recebendo mais 33 unidades de hemoderivados.

Devido à persistência da hemorragia e ausência da especialidade de hematologia no hospital, no 25º dia foi encaminhado para avaliação da especialidade no Hospital Geral de Palmas. Através de anamnese foi obtido uma história de hemartrose não esclarecida na infância sem deformação articular, foram solicitados hemograma, Tempo de Atividade da Protrombina (TAP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa), dosagens de fator VIII e IX e Inibidor, obtendo um fator VIII de 8,71 com inibidor negativo, confirmando um quadro de hemofilia A leve. Foram prescritos reposição do fator deficiente 4.000 UI EV 1x dia até remissão do sangramento e 3 bolsas de concentrado de hemácias.

Do 26º dia ao 27º dia recebeu a infusão de 12 bolsas de concentrado de hemácias. A partir do 29º dia o paciente teve melhora progressiva do quadro hemorrágico e dos índices hematimétricos com FO em bom aspecto cicatricial, e levado para enfermaria. No 38º dia foram retirados os drenos abdominais. Recebeu alta após 39 dias de internação com orientações para acompanhamento ambulatorial do hematologista e retorno para a administração de fator VIII às

segundas, quartas e sextas, até alcançar taxa de 100% do fator dosado. Encaminhado para o ambulatório de cirurgia para acompanhamento da FO.

## DISCUSSÃO

O paciente hemofílico apresenta clinicamente manifestações hemorrágicas que variam com o grau de deficiência do fator,<sup>6</sup> sendo a gravidade e frequência inversamente proporcionais à quantidade de fator VIII.<sup>8</sup>

Dentre as manifestações, as hemartroses estão presentes em 70 a 80% dos casos, hemorragias musculares em 10 a 20% ou em outros tecidos ou cavidades, que surgem espontaneamente ou após traumas.<sup>7</sup> A hemartrose é o elemento clínico mais característico da hemofilia na fase de desenvolvimento da criança.<sup>6</sup> A prevenção ou o tratamento de episódios hemorrágicos requer a infusão intravenosa do fator de coagulação deficiente.<sup>9</sup>

Observa-se que nos portadores da forma leve de hemofilia (30 a 40% dos casos),<sup>6</sup> as hemorragias estão associadas à existência de traumas maiores ou procedimentos cirúrgicos;<sup>7</sup> em alguns casos, o primeiro episódio de sangramento não ocorre até a idade adulta e é desproporcional ao evento traumático.

Os pacientes hemofílicos apresentam as fases de iniciação e de amplificação relativamente normais, formando o tampão plaquetário inicial no sítio de sangramento. O modelo da coagulação baseado em superfícies celulares considera a hemofilia como uma deficiência de geração de fator X ativado na superfície das plaquetas, que por sua vez, leva a falta de produção de trombina, que é necessária para estabilizar o coágulo de fibrina.<sup>10</sup> O que, possivelmente, explica a presença de coágulos no débito do dreno e dificulta o raciocínio voltado para coagulopatia, mascarando o quadro.

As hemorragias pós-trauma no hemofílico iniciam-se entre uma a três horas após o trauma, prolongando-se por vários dias e, geralmente, não cedem à pressão local. Assim que detectada, seu tratamento não deve ser retardado, a fim de evitar complicações.<sup>6</sup>

O diagnóstico baseia-se pela suspeita clínica e evidência laboratorial, observando-se geralmente o alargamento do TTPa e TAP normal. Exceto em casos de hemofilia leve, em que o TTPa pode permanecer normal.<sup>7</sup> Essas alterações estão associadas à deficiência do fator VIII de coagulação,<sup>6</sup> que deve ser repostado no pré-operatório para elevar seus níveis a 100% imediatamente antes do procedimento.<sup>7</sup>

De modo geral, nos últimos anos tem-se observado uma melhoria na qualidade da assistência aos hemofílicos. Houve uma evolução das condições técnicas de investigação, maior acesso do paciente ao diagnóstico e ao tratamento, multiplicação de centros especializados e equipe multidisciplinar tecnicamente capacitada. Porém, a Região Norte é ainda considerada uma região carente de organização, informação e infra-estrutura relacionada à abordagem de pacientes hemofílicos.<sup>11</sup>



Isso se reflete neste caso, visto que apesar de ser um hospital terciário de referência para o trauma em toda a região sul do estado do Tocantins, o HRG não dispõe do serviço de hematologia, exames ou medicações para o tratamento de tal morbidade e por isso, optou-se pela transferência do paciente para a unidade de referência mais próxima.

Cabe salientar que o médico deve estar ciente da possível ausência de diagnóstico prévio em casos de hemofilia leve,

## REFERÊNCIAS

1. Krug EG, Sharma GK, Lozano R. The global burden of injuries. *Am J Public Health*. 2000;90(4):523.
2. Holcomb JB. Methods for improved hemorrhage control. *Crit Care*. 2004;8(2):57-60.
3. Choi EJ. Management of hemofilia in Korea: the past, presente and future. *Blood Res*. 2014;49(3):144-5.
4. Sánchez KL. Importancia del diagnóstico de portadoras en familias con antecedentes de hemofilia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2014;30(2):108-13.
5. Pio SF, Oliveira GC, Rezende SM. As bases moleculares da hemofilia A. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(2):213-9.
6. Colombo RT, Zanusso G Júnior. Hemofilias: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Infarma*. 2013;25(3):155-62.
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual de hemofilia [Internet]. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [acesso em: 20 fev 2018]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_hemofilia\\_2ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf)
8. Kniffin CL. Hemofilia A [Internet]. [place unknown]: OMIM; 2016 [acesso em: 15 fev 2018]. Disponível em: <https://www.omim.org/entry/306700>
9. Rizzatti EG, Franco RF. Investigação diagnóstica dos distúrbios hemorrágicos. *Medicina, Ribeirão Preto*. 2001;34(3/4):238-47.
10. Ferreira CN, Sousa MO, Dusse LM, Carvalho MG. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(5):416-21.
11. Manso VM, Nunes LT, Nunes L, Pinto CM, Oliveira MA, Barja PR. Panorama histórico e distribuição da hemofilia no Brasil [Internet]. São José dos Campos: Universidade do Vale do Paraíba; 2006. Acesso em: 24 fev 2018. Disponível em: [http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC\\_2007/trabalhos/saude/epg/EPG00098\\_01C.pdf](http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2007/trabalhos/saude/epg/EPG00098_01C.pdf)

### Como citar:

Castro DF Júnior, Soares LP, Frazão CT, Alves NC, Frazão GA Júnior, Carvalho RC, et al. Hemofilia sem diagnóstico prévio: um desafio na cirurgia pós-trauma. *Rev Med UFC*. 2019 jul-set;59(3):60-64.

# Tumor epitelial e estromal misto do rim: relato de caso

## Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: case report

Francisco Flávio Barbosa<sup>1,2</sup>. Adriana Regina Vilarinho de Oliveira<sup>1</sup>. Emília Tomé de Sousa<sup>1</sup>. Carlos Gustavo Hirth<sup>1,3</sup>.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Laboratório Mikros, Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Instituto do Câncer do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

O tumor epitelial e estromal misto do rim é uma neoplasia rara, caracterizada pelo seu padrão histopatológico bifásico, formado por elementos epiteliais e estromais. Predomina no sexo feminino, na perimenopausa e sua patogênese ainda é desconhecida. Relata-se o caso de uma paciente de 54 anos, que iniciou crises recorrentes de dor em flanco direito e disúria. Os exames de imagem evidenciaram lesão cística complexa em rim esquerdo e paciente foi submetida à nefrectomia. O exame histopatológico e a imuno-histoquímica confirmaram o diagnóstico.

**Palavras-chave:** Rim. Patologia. Neoplasias.

### ABSTRACT

The mixed epithelial and stromal tumor of the kidney is a rare neoplasm, characterized by its biphasic histopathological pattern, formed by epithelial and stromal elements. It predominates in females, in perimenopause and its pathogenesis is still unknown. We report the case of a 54-year-old female patient who started recurrent bouts of right flank pain and dysuria. The imaging exams revealed complex cystic lesion in the left kidney and the patient underwent nephrectomy. Histopathological examination and immunohistochemistry confirmed the diagnosis.

**Keywords:** Kidney. Pathology. Neoplasias.

**Autor correspondente:** Francisco Flávio Barbosa, Avenida Augusto dos Anjos, 312, Joquei Clube, Fortaleza, Ceará. CEP: 60520-022. Telefone: +55 85 99763-8207. E-mail: fflaviob@hotmail.com

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

Recebido em: 25 Mai 2015; Revisado em: 06 Out 2018; Aceito em: 06 Out 2018.

## INTRODUÇÃO

O tumor epitelial e estromal misto do rim (MESTK) é uma neoplasia rara e complexa composta por uma mistura de elementos epiteliais embebidos em estroma de células fusiformes.<sup>1</sup> Foi relatado inicialmente por Block *et al* em 1973, sendo originalmente considerado como nefroma mesoblástico congênito,<sup>2</sup> mas foi apenas em 1998 que Michal e Syrucek o descreveram.<sup>3</sup>

Trata-se de um tumor benigno que acomete principalmente mulheres, sendo relatado uma média de seis casos femininos para cada caso masculino sobretudo de meia idade com história de terapia de reposição hormonal.<sup>4</sup> Os sintomas costumam ser inespecíficos, podendo inclusive o quadro clínico ser assintomático.<sup>5</sup>

A neoplasia se apresenta como massa cística, em geral multilocular e unilateral. Imagenologicamente, é uma lesão complexa, podendo fazer diagnóstico diferencial com outras lesões renais císticas. Pode ser descoberta acidentalmente em ultrassonografias ou tomografias computadorizadas, realizadas para investigação de outras entidades nosológicas.<sup>6</sup>

Histologicamente, o MESTK é composto por dois componentes: epitelial, representado por cistos, microcistos e túbulos recobertos por células cuboidais ou colunares e estromal, que consiste de uma variável população de células fusiformes com núcleos ovoides e citoplasma amplo. As células estromais são compostas de fibroblastos, miofibroblastos e células musculares lisas em várias combinações.<sup>1</sup>

O tratamento costuma ser curativo com nefrectomia parcial ou total e não há história relatada na literatura de recorrência ou metástase.<sup>7,8</sup>

Diante disso, propõe-se neste artigo relatar um caso de tumor epitelial e estromal misto do rim diagnosticado em um paciente feminino no Hospital Universitário Walter Cantídio.

## RELATO DE CASO

Paciente feminina, 54 anos, iniciou em 2015 crises recorrentes de dor em flanco direito e disúria. Procurou assistência médica sendo realizada ultrassonografia abdominal que evidenciou litíase renal à direita. Paciente foi encaminhada para acompanhamento no Hospital Universitário Walter Cantídio, onde realizou tomografia computadorizada multislice de abdome e pelve que demonstrou em rim esquerdo lesão expansiva cística de contornos lobulados com paredes e septações internas espessas, situada nos terços médio e superior do rim, projetando-se para a pelve renal e abaulando o contorno renal superiormente, medindo cerca de 7,6 x 4,7 x 4,0 cm nos maiores eixos e classificada como Bosniak 3; em rim direito foi visualizado cálculo coraliforme preenchendo parcialmente o sistema pielocalicial medindo cerca de 4,5 cm no seu maior eixo. Foram vistos também dois cistos corticais simples nos terços médios dos rins, medindo 0,8 cm cada (Bosniak 2). Paciente foi submetida à nefrolitotripsia percutânea e realizada nefrectomia esquerda, posteriormente.

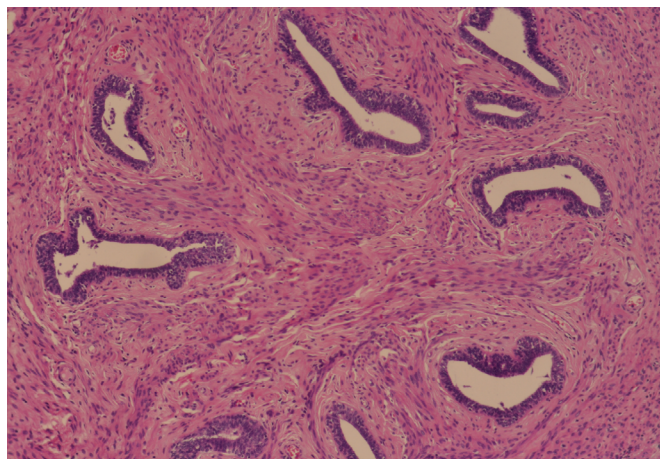
Macroscopicamente, o rim apresentava lesão bem circunscrita em polo superior, medindo 7,0 cm no maior diâmetro, cística, com superfície externa pardacenta e lisa. Aos demais cortes, exibia áreas císticas com septos espessos e áreas sólidas.

À microscopia, os cortes histológicos mostravam neoplasia bifásica formada por cisto e microcistos, revestidos por epitélio cuboidal simples e túbulos com revestimento epitelial típico, além de proliferação de células fusiformes, entremeadas por fibras musculares, aprisionando túbulos e formando arranjos nodulares (Figura 1). O parênquima renal adjacente exibia glomérulos preservados e interstício com leve infiltrado inflamatório linfocítico. Ureter, artéria e veia renais não demonstravam alterações.

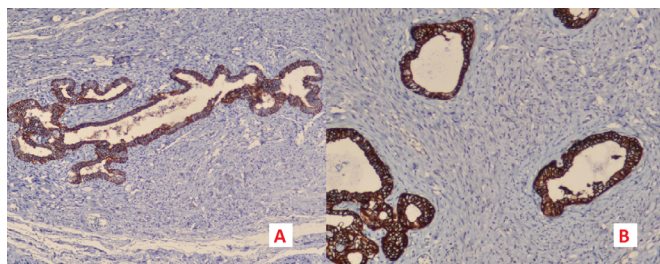
Foi realizado estudo imuno-histoquímico que mostrou positividade nos túbulos e cistos para citoceratina AE1/AE3 e CK7 e negatividade para CK20. O estroma foi positivo para os seguintes marcadores: alfa-actina, desmina, vimentina, RE e RP, e o índice de proliferação medido pelo Ki-67 foi negativo, confirmando o diagnóstico de tumor epitelial e estromal misto do rim (Figuras 2, 3 e 4).

A paciente foi seguida clinicamente e não foram evidenciadas metástases ou recorrência da doença.

**Figura 1.** Microfotografia exibindo ductos em meio a estroma de células fusiformes (HE 100x).

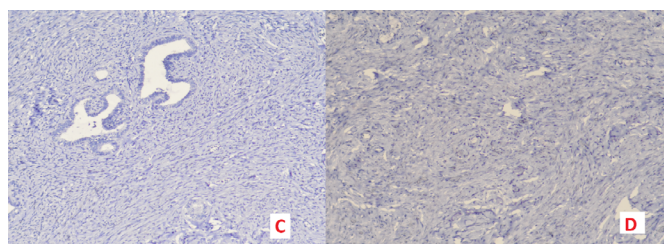


**Figura 2.** Marcadores epiteliais e índice de proliferação. A) Imunoexpressão de CK7 (100x); B) Imunoexpressão de CK AE1/AE3 (100x).

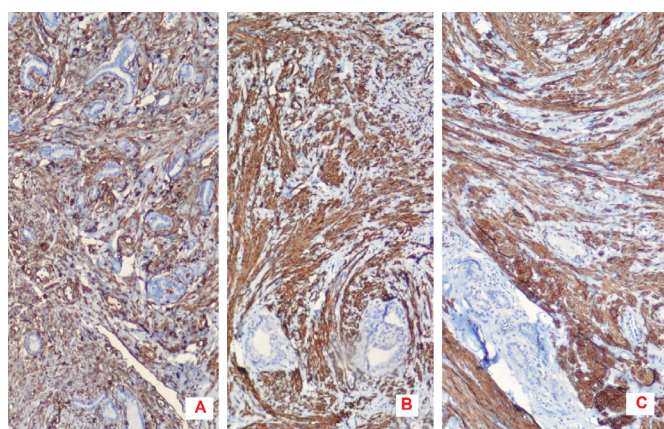




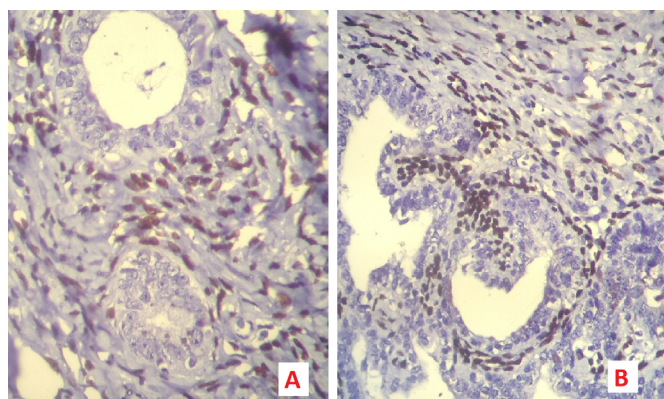
**Figura 2.** Marcadores epiteliais e índice de proliferação. C) Imunonegatividade para CK20 (100x); D) Ki-67 (100x).



**Figura 3.** Marcadores estromais. A) Imunoexpressão de vimentina (100x); B) Imunoexpressão de alfa actina (100x); C) Imunoexpressão de desmina (100x).



**Figura 4.** Receptores hormonais. A) Imunoexpressão de RE (100x); B) Imunoexpressão de RP (100x).



## DISCUSSÃO

A característica principal do tumor epitelial e estromal misto do rim é seu padrão histológico bifásico, em que se observam elementos epiteliais, exibindo geralmente um componente cístico, recoberto por epitélio cuboidal e elementos estromais, representados por células fusiformes, variando desde um estroma hialinizado, até um estroma semelhante ao ovariano.<sup>1</sup>

No caso apresentado esse padrão bifásico era evidente, sendo observados túbulos e cistos maiores, recobertos por epitélio cuboidal a colunar, por vezes com aspecto em hobnail, em meio a estroma de células fusiformes, aprisionando os elementos epiteliais e formando nódulos, lembrando o aspecto histológico dos fibroadenomas mamários.

O perfil imuno-histoquímico é variável e costuma mostrar imunopositividade nos componentes epiteliais com anticorpos para citoceratinas, especialmente a CK 7 e antígeno epitelial de membrana (EMA); já o componente estromal expressa vimentina, actina de músculo liso, caldesmon e desmina.<sup>7</sup> Há uma alta frequência de positividade para receptores hormonais presentes nos núcleos das células fusiformes.<sup>9</sup> A expressão de receptor de progesterona (RP), costuma ser mais extensa e marcar em um maior número de células, quando comparado ao receptor de estrogênio (RE).<sup>7</sup> Em nosso caso, as marcações de imuno-histoquímica vão ao encontro do que está relatado na literatura vigente, inclusive a marcação para receptores hormonais (RE e RP).

A patogênese do MESTK ainda é desconhecida. A maioria dos casos é benigna, mas também são relatados casos de transformação maligna.<sup>10</sup> As mulheres, sobretudo as de meia idade, são as mais afetadas e este tumor está muito relacionado à terapia de reposição hormonal, sugerindo que o estrogênio possa ter algum papel na patologia deste tumor.<sup>8</sup> A paciente em questão estava na faixa etária de meia idade, mas não tinha história de terapia de reposição hormonal.

Os sintomas típicos do MESTK incluem hematuria, dor em flanco e massa palpável, no entanto, há muitos casos relatados de indivíduos assintomáticos, cuja neoplasia é descoberta incidentalmente por exames de imagem.<sup>9</sup> A paciente apresentou sintomas urinários obstrutivos, decorrentes de cálculo coraliforme situado em rim direito, o que levou a realização de tomografia que comprovou a existência do cálculo e evidenciou uma lesão cística no rim contralateral.

Radiograficamente, o MESTK se apresenta na tomografia computadorizada como massa cística multilocular, com ocasionais calcificações, em geral classificados nas categorias Bosniak III, cujas lesões tem uma chance de 30 a 100% de serem malignas, e a cirurgia é recomendada, ou Bosniak IV, cuja cirurgia é fortemente indicada por tratar-se de lesão maligna até que se prove o contrário.<sup>11</sup> A *core-biopsy* não é indicada para massas renais císticas, a menos que áreas sólidas estejam presentes. A cirurgia é recomendada na maioria dos casos de MESTK.<sup>7</sup>

Embora a maioria dos tumores epiteliais e estromais mistos do rim sejam benignos e tenham bom prognóstico, o manejo deve seguir os protocolos dos carcinomas de células renais. A nefrectomia é realizada na maioria dos casos, e os pacientes são acompanhados. Não há protocolos de tratamento quimio ou radioterápico relatado na literatura.<sup>7</sup> A paciente do relato foi submetida a nefrectomia esquerda e o seguimento clínico não mostrou recorrência após um ano.

**REFERÊNCIAS**

1. Caliò A, Eble JN, Grignon DJ, Delahunt B. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: a clinicopathologic study of 53 cases. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(11):1538-49.
2. Block NL, Grabstald HG, Melamed MR. Congenital mesoblastic nephroma (leiomyomatous hamartoma): first adult case. *J Urol*. 1973;110(4):380-3.
3. Michal M, Syrucek M. Benign mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. *Pathol Res Pract*. 1998;194(6):445-8.
4. Pêgas KL, Cambruzzi E, Furian RD, Hartmann AA, Lamonatto SE, Zanatta JM, et al. Renal mixed epithelial and stromal tumor: case report. *J Bras Patol Med Lab*. 2015;51(1):39-43.
5. Cheng Yang, Jianzhong Wang, Hexi Du, Mingwei Chen, Xia Zhu, Jun Zhou, et al. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: a rare case report and review of the literatures. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):14180-3.
6. Greco F, Faiella E, Santucci D, De Lisi D, Lo Vullo G, Zobel BB, et al. Ultrasound imaging of cystic nephroma. *J Kidney Cancer VHL*. 2017;4(3):1-9.
7. Moslemi MK. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney or adult mesoblastic nephroma: an update. *Urol J*. 2010;7(3):141-7.
8. Wang Y, Yuan J, Wang J, Fu Q. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: report of a rare case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):11772-7.
9. Wang CJ, Lin YW, Xiang H, Fang DB, Jiang P, Shen BH. Mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: report of eight cases and literature review. *World J Surg Oncol*. 2013;11:207.
10. Suzuki T, Hiragata S, Hosaka K, Oyama T, Kuroda N, Hes O, et al. Malignant mixed epithelial and stromal tumor of the kidney: report of the first male case. *Int J Urol*. 2013;20(4):448-50.
11. Tsai SH, Wang JH, Lai YC, Chang YH, Chung HJ, Chang LS. Clinical-radiologic correlation of mixed epithelial and stromal tumor of the kidneys: cases analysis. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2016 ;79:554e558.

**Como citar:**

Barbosa FF, Oliveira AR, Souza ET, Hirth CG. Tumor epitelial e estromal misto do rim: relato de caso. *Rev Med UFC*. 2019 jul-set;59(3):65-68.



# Sedação paliativa em oncologia pediátrica: relato de casos

## Palliative sedation in pediatric oncology: case report

Washington Aspilicueta Pinto Filho<sup>1</sup>. Lara de Holanda Jucá Silveira<sup>2</sup>. Mariana Lima Vale<sup>2</sup>. Josenília Maria Alves Gomes<sup>3</sup>.

1 Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** a instituição de cuidados paliativos em crianças portadoras de câncer terminal enfrenta vários percalços, principalmente em casos de dificuldade no controle sintomatológico da doença. **Objetivos:** este estudo descreve a experiência do serviço do Centro Pediátrico de Câncer (CPC) do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) em casos de aplicação de sedação paliativa e na elaboração de protocolos de indicação, prática e cuidados especiais. **Métodos:** elaborado e aplicado algoritmo de sedação paliativa para controle sintomatológico em crianças e adolescentes de 2 a 17 anos. Os sintomas foram classificados em vias viscerais ou psiquiátricas. Também foram abordadas boas condutas em sedação para individualização e variedade de tratamentos, alívio de sintoma refratário e bom controle algico. **Resultados:** encontrou-se persistência dos sintomas em alguns indivíduos, mas a terapêutica com benzodiazepínicos e opioides mostrou-se satisfatória com o algoritmo utilizado. O tempo médio de internação foi longo e o período desde o início dos cuidados paliativos ao óbito foi altamente variável (2 a 15 dias). **Conclusão:** o algoritmo foi útil em estabelecer meios efetivos e seguros de guiar a sedação pediátrica. Os cuidados paliativos devem ser pensados em conjunto com profissionais qualificados na área de modo que envolva o alívio dos sintomas físicos e mentais do paciente.

**Palavras-chave:** Cuidados paliativos. Sedação profunda. Pediatria. Oncologia.

### ABSTRACT

**Introduction:** The application of palliative care on children with terminal cancer faces several obstacles by reason of complex symptomatological management. **Objectives:** This case report aims to describe the experience of the Paediatric Cancer Center in HIAS (Hospital Infantil Albert Sabin) in cases that required palliative sedation, and the elaboration of protocol for indication, practice, and special care in sedation. **Methods:** We elaborated and applied a sedation algorithm to symptom management for palliative sedation in children age 2 to 17. The symptoms were categorized into visceral or psychiatric pathways. Best practice in sedation was addressed with prioritization of individual care, treatment variability, symptom relieve, and planned sedation to intended pain control. **Results:** Some individuals presented persistence of symptoms, although the use of benzodiazepines and opioids were satisfactory in most patients. The mean hospitalization time was extensive and the period between the beginning of palliative care and death was highly variable (2 to 15 days). **Conclusions:** Our algorithm was useful to establish an effective and safe measure to guide pediatric sedation and palliative care. The palliative care should be planned with qualified health professionals in the area to enhance its efficiency in relieving physical and psychological symptoms.

**Keywords:** Palliative care. Deep sedation. Pediatrics. Medical oncology.

**Autor correspondente:** Lara de Holanda Jucá Silveira, Rua Alagoas, 61, Demócrito Rocha, Fortaleza, Ceará. CEP: 60440-150. Telefone: +55 85 99644-5591. E-mail: lara.juca@gmail.com

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

Recebido em: 03 Jun 2018; Revisado em: 08 Dez 2018; Aceito em: 08 Dez 2018.

## INTRODUÇÃO

Em países desenvolvidos, o câncer pediátrico é a segunda maior causa de óbito infantil por doença,<sup>1</sup> ocupando igualmente altas taxas de cura pelo avanço terapêutico de neoplasias pediátricas com taxa de sobrevivência estimada em 80% nestes países. Em 2009, leucemia, linfoma e tumores do sistema nervoso central (SNC) representaram mais da metade dos casos de câncer infantil no país, tendo Fortaleza/CE incidência de leucemia de 37,9%.<sup>2</sup>

Apesar de esforços feitos na elaboração de questionários válidos,<sup>3</sup> existe grande dificuldade na avaliação dos sintomas oncológicos em crianças,<sup>4</sup> limitando a busca por tratamento inicial ou sintomático. São observadas três condições básicas para uma transição segura de tratamento curativo para o paliativo: o diagnóstico cuidadoso da progressão da doença, por meio de comprovação com sinais e sintomas relacionados; o reconhecimento pelo profissional da proximidade da morte do paciente; assegurar esgotamento da terapia anti-neoplásica convencional.<sup>5,6</sup> Segundo estudo de crianças em cuidados paliativos, 89% das crianças tiveram sofrimento substancial por pelo menos um sintoma, mais comumente dor, fadiga e dispneia, controle quase sempre não bem-sucedido.<sup>6</sup>

Atualmente, a sedação de indução é usada para manutenção de estado de sonolência e inconsciência, para o alívio de sintomas físicos ou mentais incontroláveis, muitas vezes em estágios avançados e finais de doença. Em estudo com 252 pacientes oncológicos adultos submetidos à sedação paliativa houve a seguinte indicação de sedação: agitação (57,1%), dispneia

(22,8%), dor refratária (10%), insônia (7,2%), prurido (2,9%). A terapia era baseada em neurolépticos, benzodiazepínicos e opioides.<sup>7</sup> Em adultos, a abordagem da sedação paliativa tem sido bem delimitada, mas o mesmo ainda precisa ser feito na oncologia pediátrica.<sup>8</sup>

## SÍNTESE DE DADOS

Os objetivos da discussão de casos envolvem a descrição da experiência do serviço do Centro Pediátrico de Câncer (CPC) do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) nos casos de aplicação de protocolos de indicação e manejo do paciente pediátrico em cuidados paliativos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa local (CAAE 02844712.5.0000.5042). Foram inclusos na análise casos de pacientes do CPC que foram submetidos à sedação paliativa nos anos de 2011 e 2012.

Das características gerais dos pacientes que realizaram sedação paliativa (como visto na Quadro 1), destacam-se a idade dos 10 pacientes, que variou de 2 a 17 anos, dos quais apenas dois do sexo feminino. Todos os pacientes eram seguidos pelo serviço de cuidados paliativos da unidade, sendo o tempo de seguimento médico e psicológico acima de 02 meses. O tempo médio entre o diagnóstico e o óbito dos pacientes estudados foi de 1 ano, variando entre 9 meses a 4 anos. O período na qual os pacientes ficaram em cuidados paliativos foi muito impreciso, variando de 1 a 4 meses. Os pacientes eram acompanhados no serviço de cuidados paliativos em caráter ambulatorial e hospitalar (Quadro 1).

**Quadro 1.** Características gerais dos pacientes pediátricos submetidos à sedação paliativa.

	Idade (anos)	Diagnóstico	Sintomas refratários	Via sintomatológica	Controle de sintomas difíceis	Sedação paliativa	Tempo sedação-óbito
I	17	Sarcoma de Ewing/PNET no tórax	Dor + Dispneia	Sintomas Viscerais	Morfina	Midazolam + Haldol + Morfina	15 dias
II	11	Linfoma não-hodking de cels. T no mediastino	Dispneia	Sintomas Viscerais	Fentanil	Fentanil transdérmico + Diazepan.	10 dias
III	16	Leucemia Linfóide Aguda.	Sangramento + angústia psicológica	Sintomas Viscerais e Psiquiátricos	Fentanil	Fentanil + Midazolam + Haldol.	11 dias
IV	9	Osteossarcoma de úmero direito + metástase.	Dor + dispneia	Sintomas Viscerais	Morfina	Midazolam + Morfina*	3 dias
V	6	Tumor de Willis em rim esquerdo + Metástase de pulmão esquerdo.	Dor + Ansiedade	Sintomas Viscerais	Morfina	Morfina*	2 dias
VI	12	Sarcoma de Ewing em tibia direita.	Dor lombar + sofrimento psíquico.	Sintomas Viscerais e Psiquiátricos.	Morfina	Fentanil + Morfina*	5 dias
VII	2	Neuroblastoma IV	Dor + sangramento	Sintomas Viscerais	Fentanil	Midazolam + Fentanil	2 dias

\*Morfina utilizada para controle de sintomas viscerais

Continua.

Conclusão.

**Quadro 1.** Características gerais dos pacientes pediátricos submetidos à sedação paliativa.

	Idade (anos)	Diagnóstico	Sintomas refratários	Via sintomatológica	Controle de sintomas difíceis	Sedação paliativa	Tempo sedação-óbito
VIII	4	Neuroblastoma	Dispneia + sangramento	Sintomas Viscerais	Morfina	Midazolam + Morfina*	3 dias
IX	14	Leucemia Linfoide Aguda.	Dor sofrimento +	Sintomas Viscerais	Morfina	Clonazepam + Fentanil Transdérmico + Morfina*	4 dias
X	13	Osteosarcoma	Dor + dispneia	Sintomas Viscerais	Morfina	Haldol + Midazolam + Fentanil Transdérmico + Morfina*	5 dias

\*Morfina utilizada para controle de sintomas viscerais

### Diagnóstico e abordagem terapêutica curativa

Quanto aos tipos tumorais dos pacientes estudados, o diagnóstico de base mais frequente foi tumor sólido, correspondendo a 7/10 casos. Dos tumores de origem hematopoética, observou-se dois casos de leucemia linfóide aguda e um caso de linfoma não-Hodgkin. No período curativo da doença, a maioria dos pacientes foi submetida à quimioterapia e, para pacientes de tumores sólidos, todos foram submetidos à cirurgia de tentativa terapêutica. Radioterapia paliativa foi realizada em 6 de 10 pacientes. As metástases dos tumores sólidos destes pacientes foram principalmente para ossos, fígado, pulmão, sistema nervoso e medula óssea.

### Sedação paliativa

#### a) Quanto à sintomatologia

As indicações de sedação paliativa mais frequentes foram feitas com base em quadro clínico refratário em paciente com curta expectativa de vida, por doença avançada de prognóstico reservado. Os sintomas mais frequentes foram: delírio agitado; agitação terminal ou inquietude, refratária a neurolepticos; dor, refratária a opioides e analgésicos adjuvantes; vômitos, refratários a agressiva terapêutica anti-emética; dispneia, refratária a oxigenoterapia, broncodilatadores e opioides; sofrimento psicológico ou existencial, refratário a intervenção (com antidepressivos, suporte religioso e espiritual); quadro agudo ameaçador da vida em curto período; e morte iminente (horas a dias) com sofrimento causado por sintoma físico intenso.

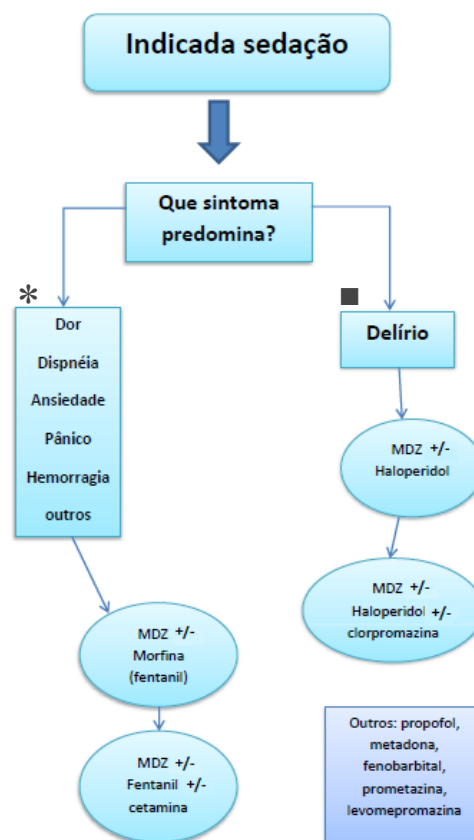
Os principais sintomas refratários foram dispneia terminal, dor refratária aos analgésicos, sangramento e ansiedade generalizada. Dor refratária foi a principal indicação da sedação em 6/10 dos pacientes, seguida por dispneia (5/10), sofrimento psicológico (3/10) e sangramento de difícil controle (3/10). Nove dos dez pacientes estudados apresentavam dois sintomas refratários no início da sedação.

#### b) Quanto à farmacologia e aplicação do algoritmo

Previamente ao estudo, a conduta de sedação paliativa pediátrica estava vinculada a decisões do profissional médico,

sem uso de protocolos específicos. Durante a sedação paliativa, foi formulado um algoritmo (Figura 1) com a colaboração de uma equipe multiprofissional. O algoritmo foi organizado com base na sintomatologia do paciente, dividida entre sintomas viscerais gerais e sintomas psiquiátricos, podendo ser usados isoladamente ou combinados. Também foi protocolado o uso de Fentanil na via de sintomas gerais para efeito analgésico, assim como a morfina também foi amplamente utilizada para controle alérgico (Quadro 1). Quando necessário, as doses dos opioides foram aumentadas.

**Figura 1.** Algoritmo para sedação de pacientes pediátricos em cuidados paliativos, Hospital Albert Sabin, 2012.



\*Via de sintomas viscerais, ■Via delírio ou de sintomas psiquiátricos. MDZ: Midazolam.

Um único paciente teve administração de fármacos por via subcutânea, sendo os outros por via intravenosa. Os fármacos mais utilizados foram midazolam (6/10), morfina (7/10) e fentanil (6/10). Para o controle de sintomas psiquiátricos, o haloperidol sublingual foi prescrito em 03 casos. Por outro lado, diazepam foi a medicação de escolha no paciente II devido ao sofrimento respiratório isolado. As medicações utilizadas para sedação foram tituladas gradativamente até o efeito desejado. Uma exceção foi quanto ao uso do fentanil (dose usual: 1-2mcg/kg/h vs dose utilizada: 10mcg/kg/h).

A reavaliação sintomática foi feita quanto ao tipo e à dose da medicação escolhida (individualizada), titulada utilizando a escala de Ramsay (a meta sendo manter o índice entre 02 e 03). Foram mantidas as medidas de higiene e conforto, controle da dor, atenção à retenção urinária e aos fecalomas. As medicações não essenciais foram suspensas nas últimas horas de vida. Em pacientes bastante sonolentos, a dieta foi suspensa. Foi proscrito qualquer forma de ventilação invasiva, mesmo em pacientes com dispneia e saturação de oxigênio menor que 90%, sendo oferecida máscara de Venturi a 50% e sedação combinada de opioides e benzodiazepínicos. O tempo de início de sedação paliativa e o óbito variaram entre 2 a 15 dias.

Todos pacientes se apresentaram com sedação leve a profunda, porém, o nível de sedação poderia ser diminuído ao momento de visita e despedida dos familiares e amigos. Também dada orientação aos familiares sobre os sinais do processo da morte. Por fim, o plano de sedação foi devidamente discutido em equipe multidisciplinar devidamente capacitada. A família era consultada sobre os sintomas refratários de final de vida e, quando necessária, a sedação paliativa foi oferecida.

## DISCUSSÃO

Na experiência do serviço de oncopediatria do CPC, a sedação paliativa foi utilizada em casos de dores refratárias a uso de opioides e adjuvantes, sangramentos refratários, dispneia refratária a medicações sem indicação de terapia invasiva, agitação extrema, angústia e sofrimento. Foi priorizada a introdução de opioides em doses baixas em dor refratária.

## REFERÊNCIAS

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103.
2. Camargo B, Oliveira Santos M, Rebelo MS, Souza Reis R, Ferman S, Noronha CP, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer.* 2010;126(3):715-20.
3. Wolfe J, Orellana L, Cook EF, Ullrich C, Kang T, Geyer JR, et al. Improving the care of children with advanced cancer by using an electronic patient-reported feedback intervention: results from the PediQUEST randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(11):1119-26.
4. Dupuis LL, Ethier MC, Tomlinson D, Hesser T, Sung L. A

O esquema medicamentoso foi adequado às recomendações da OMS em palição,<sup>9</sup> com administração regular, por rota apropriada e de acordo com a escala analgésica, individualizada e adaptada ao paciente (idade, tipo cancerígeno e refratariedade sintomática).<sup>10</sup>

Com relação aos fármacos utilizados nestes pacientes, foram utilizados benzodiazepínicos (midazolam, diazepam), opioides (morfina, fentanil) e neulépticos (haloperidol). Com exceção dos pacientes com dor crônica, foram observadas doses usuais dos fármacos citados. O fentanil foi o opioide com mais utilização de doses maiores que as usuais, próximas de 10mcg/kg/h, enquanto a dose usual é de 1-2mcg/kg/h.<sup>11</sup> A predileção por midazolam foi explicitada pela grande ocorrência de sintomas viscerais significativos, especialmente dor e sangramento. As doses iniciais de midazolam (50mcg/kg/h) e de morfina (50 ou 100 mcg/kg/h) em nosso estudo foram, por vezes, mais altas do que a apresentada por outros estudos pediátricos,<sup>12,13</sup> porém compatíveis com doses seguras associadas a não interferência no desfecho clínico.<sup>14</sup> Teve-se preferência pelo uso de infusão contínua dos fármacos para melhor titulação das drogas,<sup>15</sup> as quais foram ajustadas até dose adequada compatível com o alcance de escore 03 na escala de Ramsay.

O tempo entre o início da sedação paliativa e o óbito variou de 2 a 15 dias, com média de 6 dias. Em estudo retratando palição pediátrica domiciliar,<sup>10</sup> o tempo médio de palição foi similar, porém, com maior variabilidade no tempo de óbito. Desta forma, podemos observar que a sedação paliativa não reduziu o tempo médio de sobrevivência, mas podemos questionar se o ambiente hospitalar influenciou na precocidade de introdução da palição e no tempo de desfecho.

Nas reuniões de grupo do serviço, os profissionais reavaliam constantemente a terapêutica e o prognóstico dos pacientes em casos de sintomas de difícil controle e de prognóstico reservado. Segundo os relatos dos casos e as entrevistas dos profissionais de saúde, o uso da sedação paliativa trouxe muitos benefícios aos pacientes e familiares, sendo utilizado o algoritmo de sedação até o presente momento.

systematic review of symptom assessment scales in children with cancer. *BMC Cancer.* 2012;12:430.

5. McCusker J. The terminal period of cancer: definition and descriptive epidemiology. *J Chronic Dis.* 1984;37(5):377-85.

6. Wolfe J, Klar N, Grier HE, Duncan J, Salem-Schatz S, Emanuel EJ, et al. Understanding of prognosis among parents of children who died of cancer: impact on treatment goals and integration of palliative care. *JAMA.* 2000;284(19):2469-75.

7. Chiu TY, Hu WY, Lue BH, Cheng SY, Chen CY. Sedation for refractory symptoms of terminal cancer patients in Taiwan. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21(6):467-72.

8. Postovsky S, Moaed B, Krivoy E, Ofir R, Ben Arush MW. Practice

of palliative sedation in children with brain tumors and sarcomas at the end of life. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007;24(6):409-15.

9. Friedrichsdorf SJ. Pain management in children with advanced cancer and during end-of-life care. *Pediatr Hematol Oncol.* 2010;27(4):257-61.

10. Korzeniewska-Eksterowicz A, Przysło Ł, Fendler W, Stolarska M, Młynarski W. Palliative sedation at home for terminally ill children with cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(5):968-74.

11. Zernikow B, Michel E, Anderson B. Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review. *J Pain.* 2007;8(3):187-207.

12. Korzeniewska-Eksterowicz A, Przysło Ł, Fendler W, Stolarska M, Młynarski W. Palliative sedation at home for terminally ill children with cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(5):968-74.

13. Kuhlen M, Schneider K, Richter U, Borkhardt A, Janssen G. Palliative sedation in 2 children with terminal cancer - an effective treatment of last resort in a home care setting. *Klin Padiatr.* 2011;223(6):374-5.

14. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Effects of high dose opioids and sedatives on survival in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21(4):282-9.

15. Anderson BJ, McKee AD, Holford NH. Size, myths and the clinical pharmacokinetics of analgesia in paediatric patients. *Clin Pharmacokinet.* 1997;33(5):313-27.

**Como citar:**

Pinto WA Filho, Silveira LH, Vale ML, Gomes JM. Sedação paliativa em oncologia pediátrica: relato de casos. *Rev Med UFC.* 2019 jul-set;59(3):69-73.



# Relato de caso – gestação espontânea em paciente com falência ovariana precoce

## Case report – spontaneous pregnancy in patient with premature ovarian insufficiency

Aline Freire Lucena<sup>1,2</sup>. Michele Coelho Fontenele Sena<sup>2</sup>. Paulo Cruz de Queiroz<sup>3</sup>.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Hospital Univeritário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivos:** O trabalho visa mostrar a importância do diagnóstico de falência ovariana precoce (FOP), diminuindo as comorbidades associadas a esta patologia e relatar um caso de gestação espontânea após início de terapia de reposição hormonal (TRH). **Metodologia:** Revisão de prontuário de paciente atendida no serviço de climatério da Maternidade Escola Assis Chateaubriand. **Discussão:** Paciente de 21 anos, nuligesta, com desejo de gestar, procura atendimento queixando-se de amenorreia secundária e fogachos intensos. Diagnosticada com FOP após avaliação da anamnese, exame físico e exames laboratoriais. Após 10 meses de tratamento e melhora dos sintomas, engravidou espontaneamente. A FOP incide em 0,1% das mulheres com menos de 30 anos, e a taxa de gestação espontânea nesses casos varia de 3-10%. A FOP tem grande impacto na vida da mulher, sendo causa de infertilidade e aumentando a incidência de comorbidades relacionadas à deprivação estrogênica, como osteoporose e risco cardiovascular desfavorável. A maioria das pacientes só engravida após uso de técnicas de reprodução assistida. **Conclusão:** O diagnóstico precoce para implementação de tratamento multidisciplinar nas pacientes com FOP é de extrema importância para manutenção da saúde física e mental das pacientes. Incomumente, gestação espontânea pode acontecer, sendo mandatório realizar teste de gravidez se atraso menstrual.

**Palavras-chave:** Amenorreia. Menopausa precoce. Gravidez. Terapia de reposição hormonal.

### ABSTRACT

**Objectives:** This article aims to show the importance of diagnosis of early ovarian insufficiency, lowering comorbidities associated with this pathology and to report a case of spontaneous pregnancy after hormonal replacement therapy (HRT). **Methodology:** Review of a medical record from a patient from Maternidade Escola Assis Chateaubriand. **Case:** Woman, 21 years, with desire of pregnancy, complaints of amenorrhea and hot flushes. Diagnosed with early ovarian insufficiency after clinical history, physical examination and laboratorial evaluation. After ten months of HRT and improvement of symptoms, spontaneous pregnancy was achieved. **Discussion:** The disease affects 0,1% of woman under 30 years and the rate of spontaneous pregnancy in these cases varies in 3-10%. It is a cause of secondary amenorrhea. The disease has a great impact in women's health, causing infertility and increasing comorbidities related to estrogen withdrawal, such as osteoporosis and high cardiovascular risk. Most patients only reach pregnancy with assisted reproduction techniques. **Conclusion:** the early diagnosis is very important for the implementation of multidisciplinary treatment for maintaining physical and mental health. Unlikely, pregnancy can occur, being mandatory evaluation for pregnancy.

**Keywords:** Amenorrhea. Menopause, premature. Pregnancy. Hormonal replacement therapy.

**Autor correspondente:** Aline Freire Lucena, Avenida Rui Barbosa, número 475, Meireles, Fortaleza, Ceará. CEP: 60115-220. Telefone: +55 85 3227-0126. E-mail: aline.flucena@hotmail.com

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

Recebido em: 04 Ago 2018; Revisado em: 08 Dez 2018; Aceito em: 08 Dez 2018.

## INTRODUÇÃO

A falência ovariana precoce (FOP) é definida por amenorreia por quatro a seis meses associada a hipostrogenismo e elevação dos níveis séricos de hormônio folículo estimulante (FSH) que se estabelece antes dos 40 anos.<sup>1,2</sup> O termo acima não é o mais adequado para descrever a patologia, visto que, em alguns momentos, de forma imprevisível e intermitente, pode ocorrer espontaneamente retorno da função ovariana, sendo mais adequado o termo insuficiência ovariana precoce.<sup>3</sup>

A incidência de FOP é de 1% para mulheres abaixo de 40 anos, 0,1% para mulheres com menos de 30 anos e 0,01% em pacientes com menos de 20 anos.<sup>4,5</sup> O diagnóstico precoce é de extrema importância para a saúde feminina, pois as comorbidades associadas são várias, incluindo infertilidade, aumento do risco cardiovascular, osteoporose e desordens neurocognitivas.<sup>6</sup>

Em cerca de 75% a 90% dos casos a etiologia é desconhecida, sendo denominada idiopática.<sup>7,8</sup> As demais causas são doenças autoimunes, principalmente as de tireoide e de suprarrenal (doença de Addison), causas genéticas, principalmente síndrome de Turner ou a síndrome do X frágil, erros inatos do metabolismo (galactosemia), doenças infecciosas, como tuberculose ovariana, varicela, malária, caxumba ou iatrogênicas (quimioterapia e/ou radioterapia).<sup>6,7</sup>

Não há consenso para o diagnóstico de FOP em pacientes jovens, o que pode atrasar o diagnóstico precoce.<sup>4</sup> A apresentação variável, refletindo a flutuação da função ovariana também pode atrasar o diagnóstico. A avaliação deve começar com anamnese e exame físico detalhados, incluindo avaliação de androgenização com escala de Ferriman e índice de massa corporal (IMC). Devem ser solicitados inicialmente beta HCG, FSH, hormônio tireoestimulante (TSH), prolactina e ultrassonografia pélvica. Dosagens dos níveis séricos de androgênios devem ser realizadas nos casos de hiperandrogenismo clínico.<sup>6</sup>

Para o diagnóstico de FOP, as pacientes não podem estar em uso de métodos contraceptivos hormonais durante a investigação. Devem ser excluídas causas de amenorreia secundária e causas iatrogênicas, bem como incluídas dosagens séricas de FSH com valores acima de 25-40UI em duas ocasiões separadas entre quatro a seis semanas. Para avaliação de outras causas mais raras de FOP, podem ser solicitados o painel de autoimunidade, cariótipo e o teste da pré-mutação FMR1, relacionada a síndrome do X frágil.<sup>6</sup>

É de extrema importância a instituição de terapia de reposição hormonal após o diagnóstico, com objetivo de diminuir as comorbidades listadas acima e melhorar a qualidade de vida da paciente ao reduzir os sintomas da síndrome climatérica causada pelo hipostrogenismo, tais como sintomas vasomotores (fogachos), diminuição da libido e ressecamento vaginal.<sup>7</sup>

O tratamento é baseado na reposição de estrogênio. Se paciente com útero íntegro, deve ser associada reposição de progestágeno, para evitar a hiperplasia endometrial.<sup>7</sup> O tratamento visa manter níveis fisiológicos de estrogênio, que

pode ser repostado por via transdérmica (primeira escolha), oral ou transvaginal, associada ou não a progestágeno nos últimos dez a catorze dias do ciclo. A reposição hormonal deve ser mantida até a idade média em que ocorre a menopausa, que é em torno de cinquenta anos.<sup>4,9</sup>

## RELATO DE CASO

Paciente nuligesta, de 21 anos, procurou atendimento com queixa, há seis meses, de irregularidade menstrual, com diminuição da duração dos dias de sangramento seguido de fogachos intensos. Apresentou menarca aos 11 anos, com ciclos regulares, que duravam aproximadamente 28 dias, com duração do sangramento de até 7 dias. Negou comorbidades ou cirurgias prévias e não fazia uso de nenhuma medicação. Relatou ter tido na infância infecção por varicela e caxumba. Negou história familiar de FOP e sua mãe teve a menopausa aos 41 anos. Paciente com desejo de gestar, porém, estava sem parceiro no momento. Não foi evidenciada nenhuma alteração no exame físico geral ou ginecológico. Apresentava IMC na faixa de normalidade.

Trazia exames realizados há três meses, cuja única alteração era a dosagem do FSH de 14,9 UI/ml, com dosagem de estradiol de 169,1 pg/ml. Exames mais recentes colhidos cinco dias antes da consulta evidenciavam FSH de 57 UI/ml e ultrassonografia pélvica que evidenciava útero em anteversoflexão, com volume de 29cm<sup>3</sup>, volume com contorno e ecotextura normais, endométrio homogêneo de espessura normal medindo 20mm, ovário direito medindo 1,5cm<sup>3</sup>, e ovário esquerdo 3,4cm<sup>3</sup>. Paciente havia sido investigada para tireoidopatias, diabetes e autoimunidade. Novos exames, colhidos após a consulta, mostraram FSH de 91,9 UI/ml e estradiol de 48pg/ml. Com o quadro clínico acima, foi dado o diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrófico, no caso, falência ovariana precoce, sendo iniciada reposição hormonal com estradiol 1mg + norestiterona 0,5mg em dose diária.

Após dois meses de reposição hormonal, paciente relatou melhora do quadro de fogachos. Trouxe novos exames realizados após seis meses do início do tratamento que mostraram dosagem do FSH de 0,6 UI/ml e demais exames dentro da normalidade. Prosseguiu seguimento ambulatorial e, após sete meses de tratamento, iniciou quadro de náuseas matinais. Realizou beta HCG, que teve resultado positivo e ultrassonografia que evidenciou saco gestacional com embrião presente medindo em seu comprimento cabeça nádega (CCN) 13,5mm, batimento cardíaco fetal de 164 batimentos por minuto, datando idade gestacional de sete semanas e cinco dias.

Paciente não teve intercorrências no pré-natal. Gestação foi resolvida com 39 semanas e seis dias, sendo indicada via abdominal por desproporção cefalopélvica. Recém-nascida com 3920g, APGAR 9 no primeiro e quinto minuto.

## DISCUSSÃO

A falência ovariana precoce leva a hipostrogenismo, que pode ser resolvido com a TRH. O mesmo não pode ser dito em relação

à função reprodutiva.<sup>2</sup> No entanto, mulheres com FOP não necessariamente são estéreis, tendo uma chance entre 3-10% de ovular espontaneamente sem uso de terapias de reprodução se apresentarem cariótipo normal (46,XX).<sup>1,9</sup> Não há parâmetro clínico ou laboratorial capaz de prever ovulação nesses casos.<sup>3</sup>

Não há evidência conclusiva que aponte o melhor tratamento para pacientes com FOP que desejam engravidar usando os próprios gametas, entretanto, é importante que os níveis de gonadotrofina (FSH) estejam próximos ao nível da normalidade antes de iniciar qualquer técnica de reprodução assistida.<sup>10</sup> Até o presente, há pouca informação disponível acerca das características reprodutivas das pacientes portadora de FOP.

Daan et al realizaram um estudo em 2005 com um total de 479 mulheres com FOP, incluindo mulheres com e sem gestação anterior ao diagnóstico. Do total, oito engravidaram espontaneamente. A idade média para gestação foi de trinta anos. Os resultados do estudo apontaram que mulheres com gestação prévia evoluíram mais tardiamente com disfunção ovariana e apresentaram níveis de FSH mais baixos, quando comparadas com pacientes nuligestas.<sup>5</sup>

Maruyama et al reportaram em 2013 quatro casos de FOP que foram acompanhadas com técnicas de reprodução assistida. Todas evoluíram para gestação com embrião próprio em espaço variado de tempo e com uso de diferentes técnicas. Uma das pacientes realizou acompanhamento de crescimento folicular via ultrassonografia por seis anos, apresentando apenas oito ciclos ovulatórios, mostrando a baixa incidência de ovulação espontânea.<sup>11</sup>

A fertilidade é um ponto de controvérsia nas pacientes com FOP. Para aquelas que se mantêm inférteis apesar da reposição hormonal, opções alternativas para gestação seriam receber

## REFERÊNCIAS

1. Asbagh FA, Ebrahimi M. A case report of spontaneous pregnancy during hormonal replacement therapy for premature ovarian failure. *Iran J Reprod Med.* 2011;9(1):47-9.
2. Egbe TO, Wafo CY, Bollo BB, Pany C, Onomo MJ, Sandjon G. Successful pregnancy with donor eggs in-vitro fertilization after premature ovarian insufficiency in a tertiary hospital in a low-income setting: A case report. *Fertil Res Pract.* 2016;2:2-12.
3. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, Dulon J, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3864-3872.
4. Moreira AM, Spritzer PM. Primary ovarian insufficiency: different approaches in three cases and a review of literature. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016;2016:1-6.
5. Daan NM, Hoek A, Corpeleijn E, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Fauser BC, et al. Reproductive characteristics of women diagnosed with premature ovarian insufficiency. *Reproductive Biomedicine Online.* 2016;32(2):225-32.
6. Nguyen HH, Milat F, Vincent A. Premature ovarian insufficiency in general practice: Meeting the needs of women. *Aust Fam Physician.* 2017;46(6):360-6.
7. Assumpção CR. Falência ovariana precoce. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(2):132-43.
8. Hernandez-Angeles C, Castelo-Branco C. Early menopause: a hazard to a woman's health. *Indian J Med Res.* 2016;143(4):420-7.
9. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1588-99.
10. Ben-Nagi J, Panay N. Premature ovarian insufficiency: how to improve reproductive outcome? *Climacteric.* 2014;17(3):242-6.
11. Maruyama T, Miyazaki K, Uchida H, Uchida S, Masuda H, Yoshimura Y. Achievement of pregnancies in women with primary ovarian insufficiency using close monitoring of follicle development: case reports. *Endocrine Journal.* 2013;60(6):791-7.

### Como citar:

Lucena AF, Sena MC, Queiroz PC. Relato de caso - gestação espontânea em paciente com falência ovariana precoce. *Rev Med UFC.* 2019 jul-set;59(3):74-76.

ócitos ou embriões doados e criopreservação de tecido ovariano (nas pacientes que vão se submeter a quimioterápicos ou radioterápicos).<sup>5,9</sup> Apesar de haver teorias sobre o aumento da fertilidade com o uso de TRH, investigações não demonstraram evidência clínica do benefício da terapêutica para essa finalidade.<sup>9</sup>

Existem estudos que avaliaram a função ovariana e reprodutiva de pacientes com FOP, porém, ainda não há consenso na literatura sobre qual a melhor técnica para melhorar as taxas de fertilidade com gametas próprios nessas pacientes.<sup>10</sup> Foram avaliados possíveis critérios preditores positivos na recuperação da fertilidade, tais como níveis baixos de FSH no momento do diagnóstico, ausência de marcadores de autoimunidade e amenorreia secundária. Porém, esses marcadores ainda necessitam de estudos maiores para validação.<sup>3</sup>

Para muitas pacientes com FOP, a questão da infertilidade pode ser a mais devastadora. É de extrema importância que essas pacientes sejam acompanhadas por equipe multidisciplinar com educadores físicos, psicólogos e médicos, que forneça o acompanhamento adequado para melhorar a qualidade de vida das pacientes.<sup>6</sup>

## CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce para implementação de tratamento multidisciplinar nas pacientes com FOP é de extrema importância para manutenção da saúde física e mental das pacientes, principalmente a avaliação de osteoporose, aumento do risco cardiovascular e infertilidade.

Diferentes técnicas de reprodução assistida podem ser utilizadas com sucesso. Incomumente, gestação espontânea pode acontecer, sendo mandatório orientação sobre métodos contraceptivos se a paciente não desejar gestar e realizar teste de gravidez se atraso menstrual.

# Protocolo de Controle Glicêmico Hospitalar

## Hospital Glycemic Control Protocol

Luizianne Mariano Martins<sup>1</sup>. Manoel Ricardo Alves Martins<sup>1</sup>. Eveline Gadelha Pereira Fontenele<sup>1</sup>. Renan Magalhães Montenegro Junior<sup>1</sup>. Rejane Araújo Magalhães<sup>1</sup>. Paulo Cruz de Queiroz<sup>1</sup>. Renata Carvalho de Alencar<sup>1</sup>. Ana Rosa Pinto Quidute<sup>1</sup>. Catarina Brasil D'Alva<sup>1</sup>. José Ítalo Soares Mota<sup>1</sup>. Ana Flávia Torquato de Araújo Junqueira<sup>1</sup>. Fabiana Maria Lustosa Martins Coretti<sup>1</sup>. Virginia Oliveira Fernandes<sup>1</sup>. Daniel Duarte Gadelha<sup>1</sup>. Manuela Montenegro Dias de Carvalho<sup>1</sup>. Maria Airtes Vieira Vitoriano<sup>1</sup>. Fernanda Nogueira Holanda Ferreira Braga<sup>1</sup>. Rainardo Antônio Puster<sup>1</sup>. Ângela Delmira Nunes Mendes<sup>1</sup>.

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

### RESUMO

A hiperglicemia é uma complicação frequente, cuja prevalência ocorre em até 38% dos pacientes internados. Tal condição pode ser decorrente do diabetes previamente conhecido, de estresse responsivo a doenças ou tratamentos associados ou devido ao diabetes somente diagnosticado durante a internação. A presença de hiperglicemia nosocomial associa-se ao prolongamento do tempo de internação, ao aumento da demanda de recursos humanos e custos hospitalares e na piora do desfecho clínico. Diante das dificuldades de manejo da hiperglicemia de pacientes internados, as unidades hospitalares, seguindo as recomendações das sociedades e diretrizes internacionais e nacionais que trata da hiperglicemia do paciente internado, têm desenvolvido protocolos de controle glicêmico hospitalar e criado comissões interdisciplinares para tal fim. O Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC-UFC), baseado nas principais diretrizes internacionais e nacionais de tratamento ao diabetes, apresenta o seu protocolo de controle da hiperglicemia numa abordagem multi e interdisciplinar de cuidados ao paciente internado.

**Palavras-chave:** Glicemia. Cetoacidose diabética. Hiperglicemia. Hipoglicemia. Diabetes. Equipe de assistência ao paciente.

### ABSTRACT

Hyperglycemia is a frequent complication and its prevalence occurs in up to 38% of hospitalized patients. Such condition may be due to previously known diabetes, stress responsive to associated diseases or treatments or it may due to diabetes only diagnosed during hospitalization. The presence of nosocomial hyperglycemia is associated with prolonged hospitalization time, increased demand for human resources and hospital costs, and worsening of the clinical outcome. In view of the difficulties of managing hyperglycemia in hospitalized patients, hospitals, following the recommendations of international and national societies and guidelines that manage inpatient hyperglycemia, have developed hospital glycemic control protocols and created interdisciplinary commissions for this purpose. The Walter Cantídio University Hospital (HUWC-UFC), based on the main international and national guidelines for diabetes treatment, presents its hyperglycemia control protocol in a multidisciplinary and interdisciplinary approach to inpatient care.

**Keywords:** Blood glucose. Diabetic ketoacidosis. Hyperglycemia. Hypoglycemia. Diabetes mellitus. Patient care team.

**Autor correspondente:** Luizianne Mariano Martins, Rua Coronel Nunes de Melo, sem número, Bloco dos ambulatórios, andar superior, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará. CEP: 60430-270. Telefone: +55 85 99603-3900. E-mail: luiziannemartins@yahoo.com.br

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

Recebido em: 29 Jul 2015; Revisado em: 02 Set 2019; Aceito em: 02 Set 2019.

## INTRODUÇÃO

A hiperglicemia é uma complicação frequente cuja prevalência ocorre em até 38% dos pacientes internados.<sup>1</sup> Tal condição pode ser decorrente do diabetes previamente conhecido. Além disso, a hiperglicemia na internação pode decorrer de estresse responsivo a doenças ou tratamentos associados ou devido ao diabetes somente diagnosticado durante esse período.

A presença de hiperglicemia nosocomial associa-se ao prolongamento do tempo de internação, ao aumento da demanda de recursos humanos e custos hospitalares e na piora do desfecho clínico. O diabetes influencia no manejo e no prognóstico dos pacientes internados. O controle glicêmico e metabólico assegura ao paciente os melhores desfechos no internamento.

Dessa forma, é fundamental pesquisar hiperglicemia durante a internação e instituir o adequado manejo dos pacientes com esse diagnóstico. O Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC-UFC), baseado nas principais diretrizes internacionais e nacionais de tratamento ao diabetes, apresenta o seu protocolo de controle da hiperglicemia numa abordagem multi e interdisciplinar de cuidados ao paciente internado.

## CONTEXTUALIZAÇÃO

O diabetes é desconhecido por até 50% das pessoas com a doença.<sup>2</sup> Entre os diabéticos acompanhados no ambulatório, cerca de 25% a 35% são hospitalizados a cada ano e até 60% dos pacientes são reinternados a cada período de quatro anos. O risco relativo de morte é maior entre os pacientes diabéticos, conforme descrito no Quadro 1. No ano de 2018, o custo no estado do Ceará com internações para tratamento de diabetes mellitus e tratamento do pé diabético foi de R\$ 1.854.082,76, com um custo de R\$ 651.544,38 apenas no Município de Fortaleza, conforme os dados no site Tabnet/Datasus. Esses custos subestimam os custos de internamento em pacientes diabéticos internados por outros motivos.

Diante das dificuldades de manejo da hiperglicemia de pacientes internados, as unidades hospitalares, seguindo as recomendações das sociedades e diretrizes internacionais e nacionais que tratam da hiperglicemia do paciente internado, têm desenvolvido protocolos de controle glicêmico hospitalar e criado comissões interdisciplinares para tal fim, buscando, inclusive, acreditação hospitalar.<sup>3</sup> Nessa direção, estabelecemos um fluxo geral de avaliação para os pacientes internados que apresentem hiperglicemias, no sentido de assegurar controle glicêmico, metabólico e melhores desfechos clínicos, conforme Figura 1.

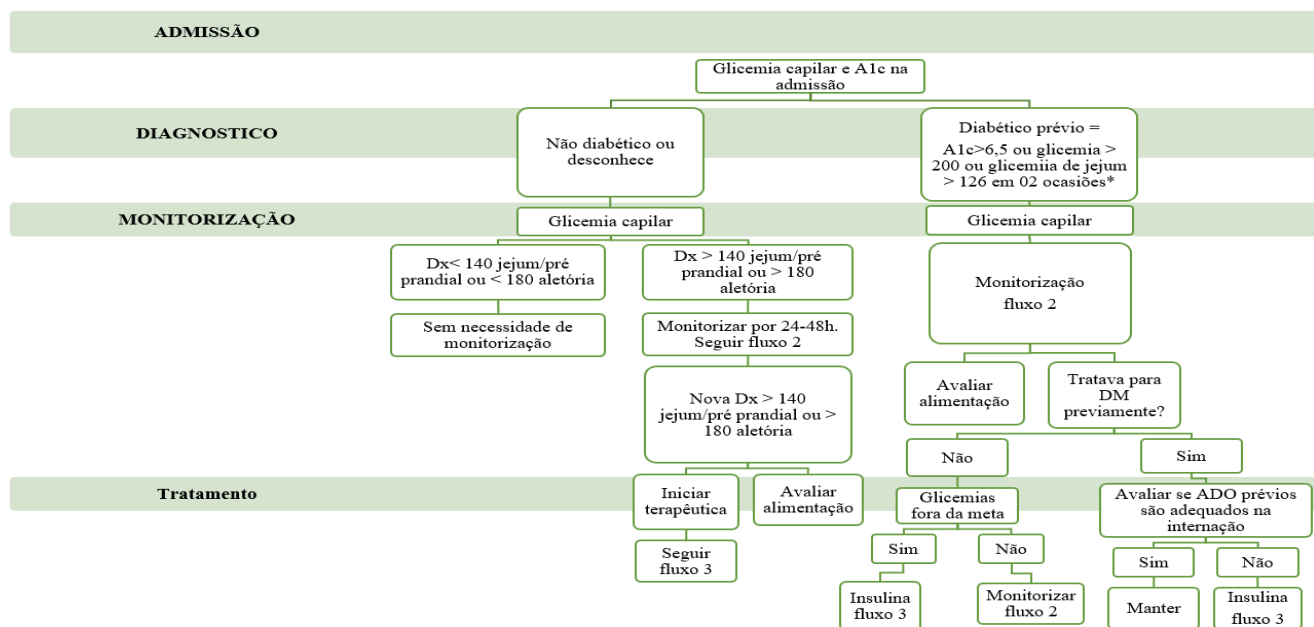
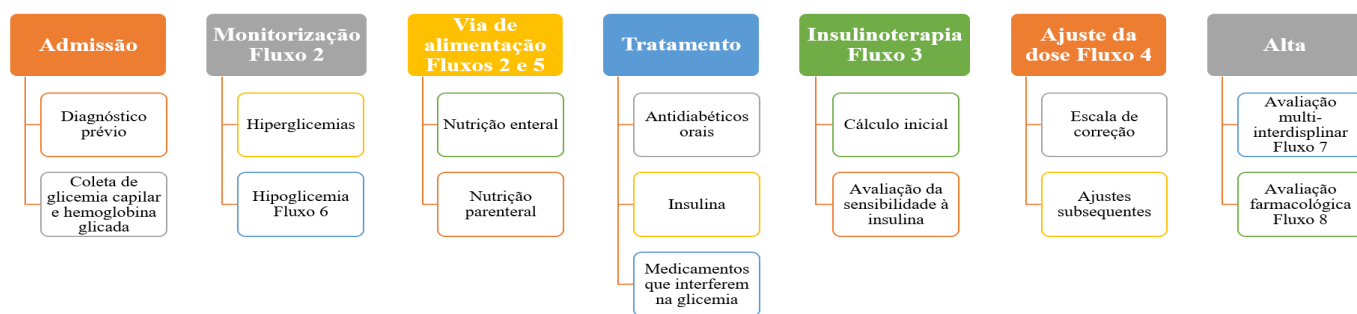
**Quadro 1.** Complicações observadas em diabéticos e risco relativo de morte.

Condição clínica	Complicações observadas entre os diabéticos	Risco relativo de morte
Angina/infarto	Diagnóstico tardio devido à escassez de sintomas Lesões ateroscleróticas mais extensas e difusas Piores resultados após trombólise e revascularização	1,4
Insuficiência cardíaca	Maior incidência e progressão do déficit contrátil Tendência maior a miofibrose e disfunção diastólica Maior frequência de isquemia microvascular	3,5
Acidente vascular cerebral	Maior comprometimento da zona de penumbra Aumento do risco de transformação hemorrágica Pior resposta terapêutica à trombólise	2,4
Insuficiência renal	Maior risco de lesões vasculares e amputação Perda de acesso (fístula ou cateter) mais frequente Progressão de retinopatia com uso de eritropoetina	3,9
Doença arterial periférica	Maior incidência de infecção, úlceras e gangrena Maior risco de amputação	2,4
Infecções	Redução da resposta imunológica celular Maior recorrência de infecções Possível risco de infecções multirresistentes	Não definido

**Adaptado de:** American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl. 1):S120–S127.



Figura 1. Fluxo geral de manejo da hiperglicemia.



**JUSTIFICATIVA**

O Hospital Universitário Walter Cantídio é uma unidade de assistência terciária, voltada para o ensino de Graduação e Pós-Graduação em saúde, com diversos cursos de Residência Médica nas áreas clínicas e cirúrgicas, incluindo Residência em Endocrinologia e Metabologia e cursos de Residência Multidisciplinar em diabetes. Até o presente momento, nenhum protocolo de cuidado à hiperglicemia no paciente internado foi aplicado no HUWC/UFC. O objetivo desse trabalho é instituir um protocolo de controle glicêmico hospitalar, mudando essa realidade e melhorando a segurança do paciente. Visa também definir padrões de conduta, numa perspectiva multi/interdisciplinar, frente ao paciente internado com hiperglicemia com a finalidade de melhorar os desfechos clínicos hospitalares. Dessa forma, esperamos aprimorar os processos de diagnóstico, monitorização, nutrição, cuidados de enfermagem, tratamento medicamentoso, intensificação de educação em diabetes e registros em prontuário médico dos pacientes com hiperglicemias.

**CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO PROTOCOLO**

Pacientes adultos internados nas enfermarias clínico e cirúrgicas do HUWC.

**CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO NO PROTOCOLO**

Pacientes pediátricos e pacientes internados em unidades de terapia intensiva.

**DIAGNÓSTICO**

Na admissão, todos os pacientes devem realizar pelo menos um teste de glicemia, além de ter coletada dosagem de hemoglobina glicada (A1C). A hiperglicemia é definida pelo achado de níveis de glicemia capilar em jejum maior que 140mg/dl e qualquer valor de glicemia casual maior que 180mg/dl.<sup>2</sup>

Ao se estabelecer diagnóstico de hiperglicemia, deve-se classificá-la como:

- i) Diabetes mellitus (DM) prévio à internação;
- ii) Diabetes mellitus diagnosticado na internação;
- iii) Hiperglicemia de estresse.

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, hiperglicemia de estresse é caracterizada pela elevação transitória e reversível da glicemia em situações agudas, tais como, trauma, doenças graves, choque, cirurgia, e pelo uso de medicamentos e de nutrição enteral ou parenteral e ocorre em pacientes sem diagnóstico anterior de DM.<sup>2</sup>

Nos pacientes internados hiperglicêmicos sem diagnóstico de DM anteriormente conhecido, níveis de A1C iguais ou maiores que 6,5% estabelecem o diagnóstico de DM prévio. Na interpretação da hemoglobina glicada (A1C) deve-se, no entanto, afastar a presença de anemia falciforme ou hemoglobinopatias como fatores de erro.

As metas ou alvos glicêmicos são: glicemia capilar de jejum <140 mg/dL<sup>2</sup> e glicemia casual <180 mg/dL<sup>2</sup>. Na ausência de diagnóstico prévio de diabetes e/ou hiperglicemia hospitalar (Dx<140mg/dl em jejum ou > 180 mg/dl ao acaso) não há necessidade de prosseguir com a monitorização, conforme Figura 1.

## MONITORIZAÇÃO

A partir da identificação de hiperglicemia, a frequência e horário da mensuração de glicemias capilares deve ser realizada de acordo com o estado clínico e vias de administração da alimentação do paciente, conforme Fluxo 2, exposto na Figura 2. Os dados da monitorização glicêmica e as doses de insulina administradas devem ser registradas em tabela específica.

## CÁLCULO DE DOSE DE INSULINA

O tratamento da hiperglicemia nos pacientes em estado não crítico é a insulino terapia, em paralelo à adequação alimentar e a observância do uso concomitante de medicações com efeitos hiperglicemiantes. O esquema de aplicação subcutânea de insulina basal-bolus, que se assemelha a secreção pancreática, é o preferencialmente adotado.<sup>4</sup>

O cálculo da dose de insulina deve considerar o estado clínico, o uso de medicações que afetam a glicemia, a função renal e hepática, o peso corpóreo e a idade do paciente. Esses fatores influenciam o grau de sensibilidade do paciente à insulina que são classificados em normossensíveis, muito sensíveis ou resistentes.

O cálculo inicial da dose de insulina se baseia na sensibilidade a esta medicação, associado à presença de comorbidades, peso do paciente e uso de medicações hiperglicemiantes. A dose diária deve ser dividida em insulina de ação longa ou intermediária (Insulina basal) e ação rápida ou ultrarrápida (Bolus de Insulina), conforme demonstrado na Figura 3, que traduz o fluxo 3 do manejo do paciente hiperglicêmico.

Os pacientes podem necessitar de doses suplementares de insulina por diversos motivos: 1) Se o cálculo da dose inicial foi subestimado pela influência de comorbidades associadas; 2) Se utilizam medicações que afetam a glicemia; 3) Se receberam uma dieta inadequada. Nesse sentido, para proceder aos ajustes no tratamento insulínico é fundamental o rigor nas anotações das glicemias e nos registros de efetivação ou recusa das refeições.

O uso de esquema móvel não deve ser aplicado e, portanto, está proscrito. Os ajustes posteriores na dose de insulina são baseados no perfil glicêmico documentado na ficha de monitorização e na dose suplementar de insulina utilizada no dia anterior.

As doses suplementares são feitas de acordo com a glicemia capilar pré-prandial, conforme as doses descritas na tabela constante na Figura 4, que considera o grau de sensibilidade do paciente à insulina. Os ajustes no dia seguinte devem ser baseados na quantidade de doses suplementares de insulina administradas no dia anterior. Dessa forma, deve ser realizado um adicional correspondente a metade do total da soma das doses suplementares à dose anteriormente prescrita. Na distribuição desse acréscimo, que pode inicialmente ser fracionada em metade para a dose basal e a outra metade para os *bolus* pré-prandiais, é também de suma importância considerar a farmacocinética dos diferentes tipos de insulina na análise das tabelas de monitorização. A Figura 5 descreve a farmacocinética das principais preparações existentes.

Figura 2. Fluxo 2 - Monitorização glicêmica segundo perfil de gravidade e nutricional dos pacientes.

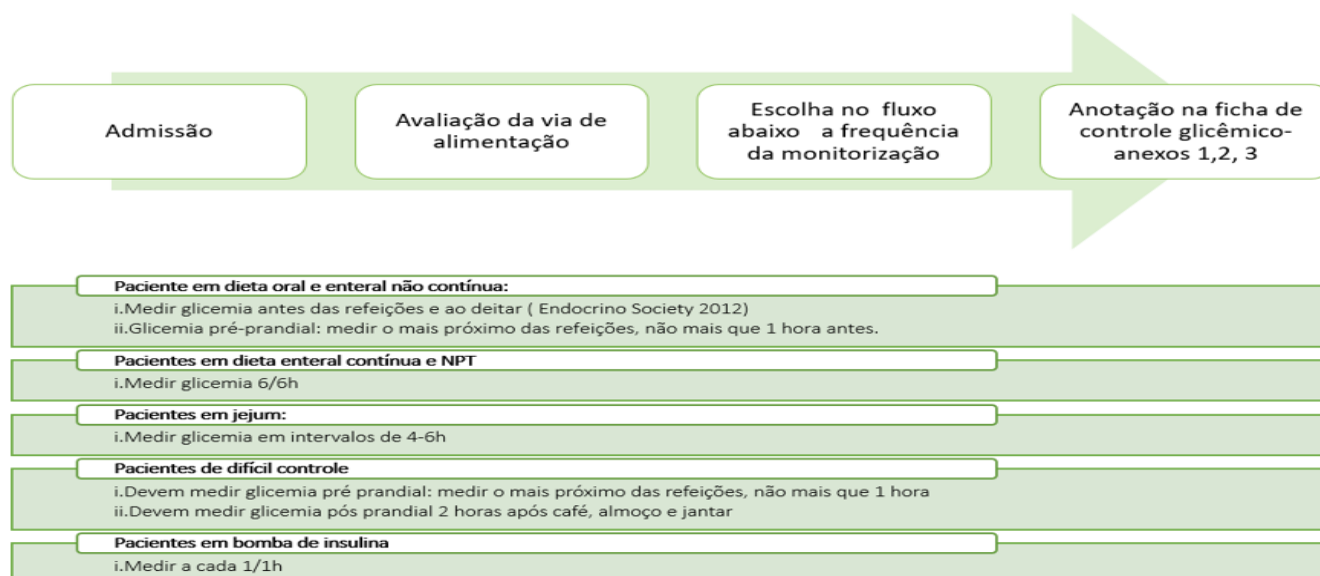


Figura 3. Fluxo 3- Cálculo da dose inicial de insulina.

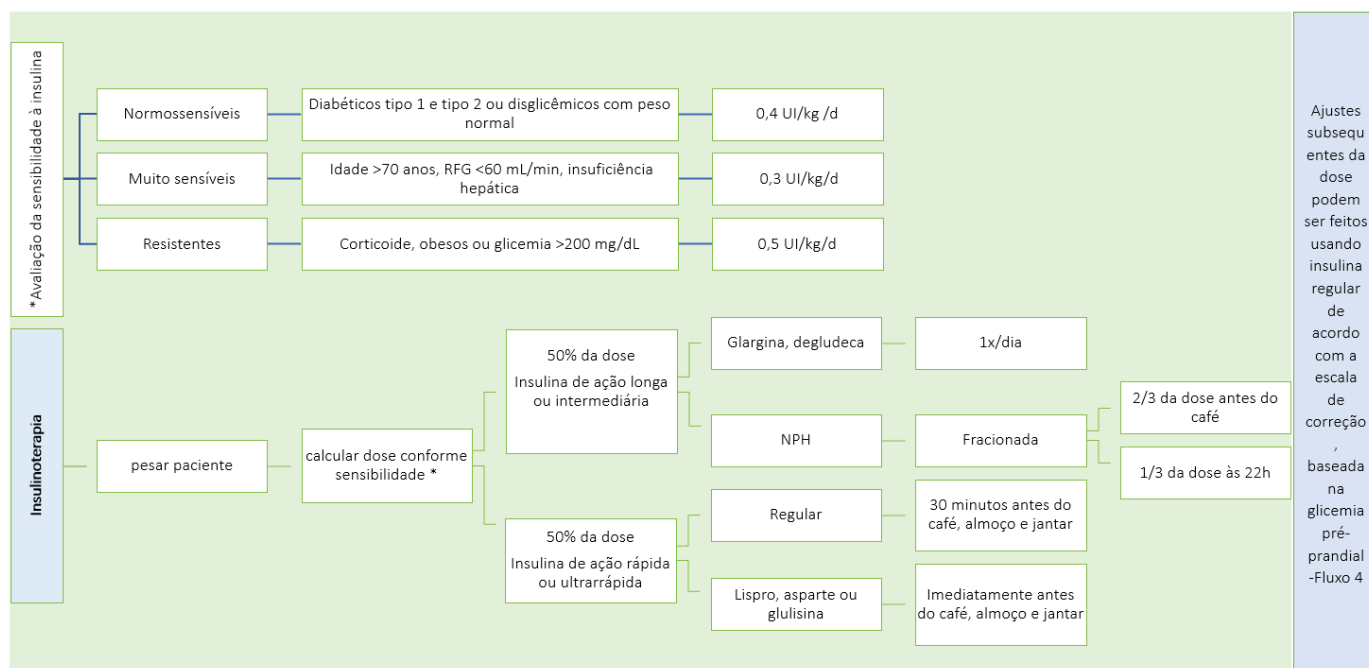
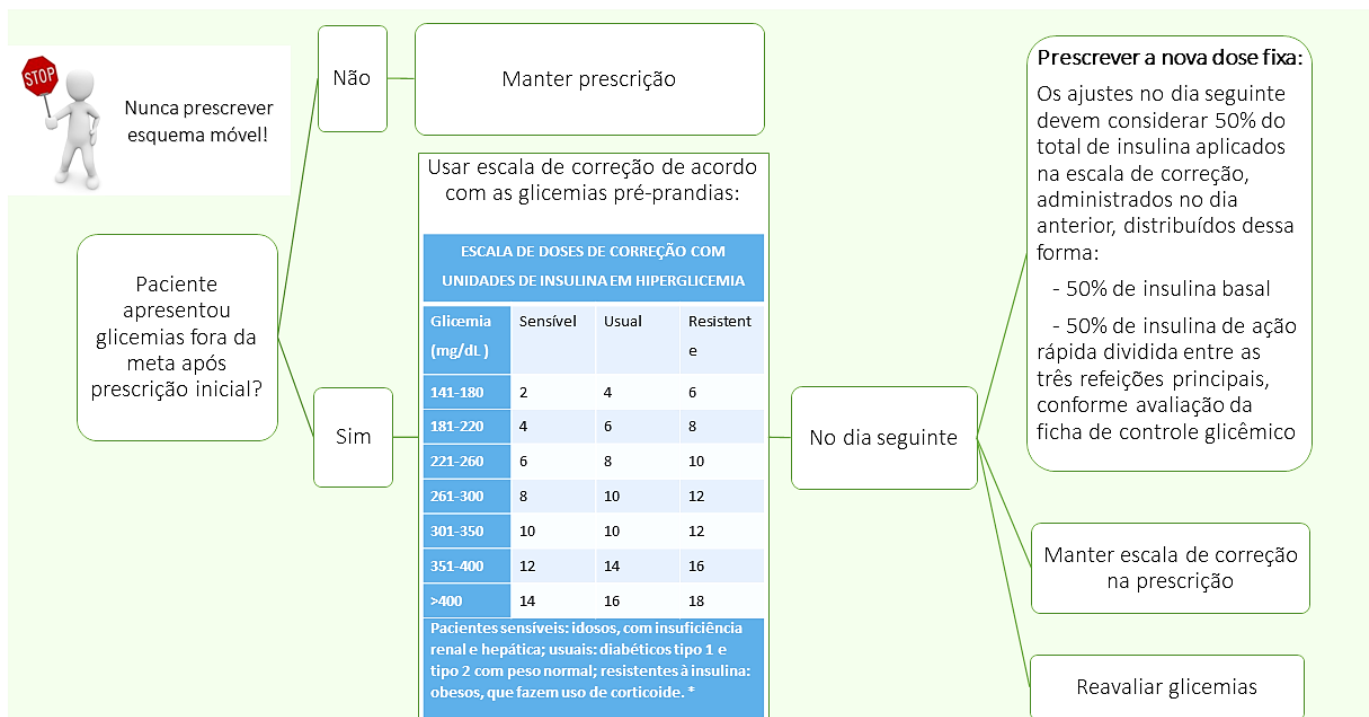
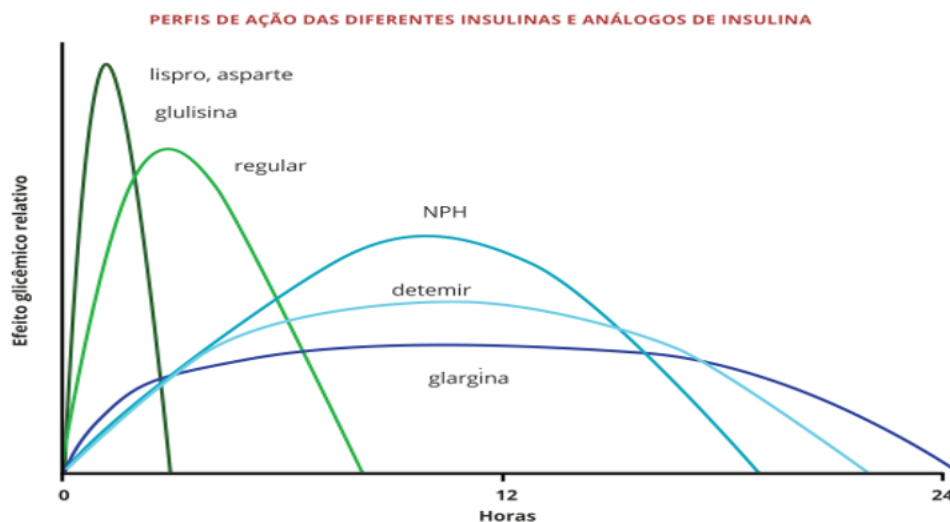


Figura 4. Fluxo 4 – Ajuste de doses – Tabela de doses suplementares e cálculo de ajuste de doses de insulina nos dias posteriores.



**Figura 5.** Farmacocinética das principais preparações de insulina.

<b>Tipo</b>	<b>Início</b>	<b>Pico</b>	<b>Duração</b>
<i>Regular (via IV)</i>	imediato	-	4-5 min
<i>Lispro/glulisina/asparte</i>	5-15 min	1-2 h	4-6 h
<i>Regular</i>	30-60 min	2-3 h	6-10 h
<i>NPH</i>	2-4 h	4-10 h	12-18 h
<i>Glargina</i>	2 h	-	20-24 h
<i>Detemir</i>	2 h	-	20-24 h
<i>Degludecab</i>	30-90 min	-	Maior que 24 h



Adaptado de: McMahon GT, Dluhy RG. Intention to treat - initiating insulin and the 4-t study. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1759-61.

## VIAS DE ALIMENTAÇÃO

Recomenda-se que a dieta do paciente seja individualizada e prescrita com o auxílio de profissional especializado em nutrição.<sup>5</sup>

Nos pacientes diabéticos tipo 1 que já adotam o esquema de Contagem de Carboidratos (CHO), ou mesmo naqueles que estão sob nutrição enteral, uma opção que pode trazer bons resultados no controle glicêmico seria manter ou introduzir a contagem de carboidratos para ajuste da terapêutica.

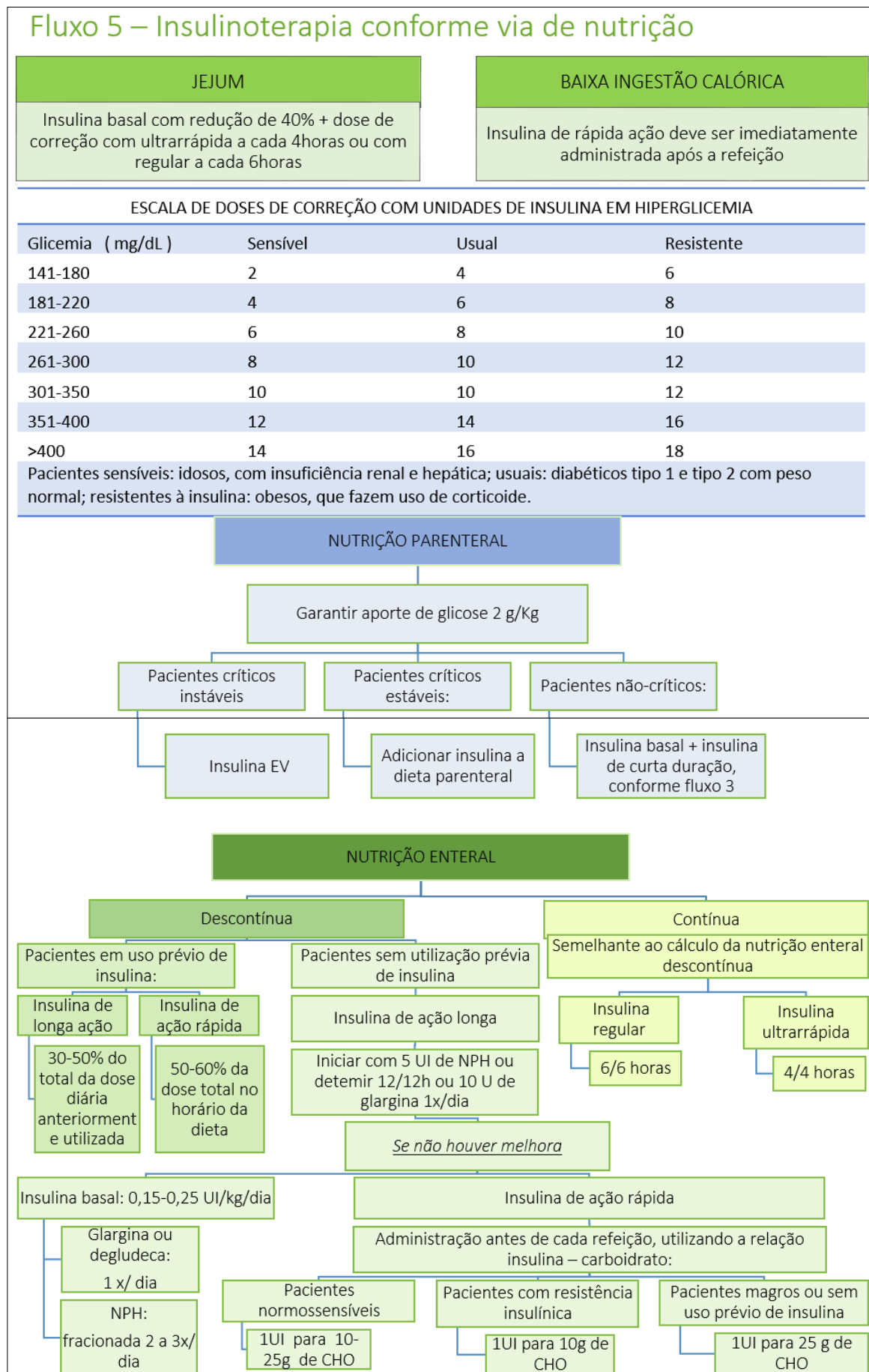
A forma de cálculo de doses de insulinas e a monitorização glicêmica se modifica a depender do tipo de nutrição enteral (administrada de forma contínua ou descontínua) ou parenteral, conforme o descrito na Figura 6. Outra situação que gera muitas dúvidas é como proceder nos pacientes que estão em jejum por alguma circunstância da rotina de internamento e que têm doses fixas de insulina prescrita. Nesse caso é necessário reduzir a dose basal, de ação intermediária ou prolongada, conforme a recomendação apresentada na Figura 6.

## SITUAÇÕES ESPECIAIS

### 1 Terapia com corticosteroides

Os corticosteroides podem ser divididos em ação rápida, intermediária ou longa. Eles atuam suprimindo a secreção pancreática de insulina, aumentando a produção de glicose pelo fígado e, principalmente, aumentando a resistência à insulina. Não existem protocolos pré-estabelecidos, mas uma abordagem razoável seria monitorar por 48 horas todos os pacientes com corticoterapia em dose alta e administração de insulina quando necessário.<sup>5</sup> Os pacientes em uso de corticoide têm necessidade de aumento nas doses de insulina. Essa elevação corresponde a 10-20% da dose de insulina a cada incremento do corticoide,<sup>6</sup> mas também é importante lembrar de diminuir a dose de insulina quando houver redução da dose de corticoide. No Quadro 2, especificamos quais as durações de ações dos diferentes tipos de corticoides e a melhor forma de manejo da insulino terapia.

Figura 6. Fluxo 5 – Insulinoterapia conforme via de alimentação e jejum.





**Quadro 2.** Efeito dos glicocorticoides na glicemia, no metabolismo mineralocorticoideo e manejo.

	Duração da ação (hs)	Meia vida plasmática (min)	Efeito na glicemia	Tratamento	Potência mineralocorticoide	Equivalência de potência glicocorticoide
<b>Ação rápida</b>			Jejum e pós prandial (múltiplas aplicações)	Insulinas de ação rápida corresponderão a aproximadamente 70-80% do total <sup>#, 1,2</sup>		
Hidrocortisona	8-12	90			0,8	20
Cortisona	8-12	30			1	25
<b>Ação intermediária</b>			Pós-prandial	Administrar NPH junto com a dose matutina de corticoide <sup>###5</sup>		
Prednisona	24-36	60			0,25	5
Prednisolona	24-36	200			0,25	5
Metilprednisolona	24-36	180			0	4
Triancinolona	24-36	300			0	4
<b>Ação longa</b>			Jejum e pós prandial	Idealmente utilizar Glargina ou Detemir <sup>6</sup>		
Dexametasona	36-54	200			0	0,75

# O esquema de insulina basal-bolus pode ser prescrito da seguinte forma: 0,7 a 1,0 UI/kg/dia, sendo 30% da dose total de insulina diária como insulina basal e 70% como insulina prandial.

### As doses diárias de insulina NPH acrescidas ao que já é utilizado ou a pacientes virgens de tratamento são baseadas nas doses de prednisona utilizadas pelo paciente com as seguintes sugestões de doses iniciais: doses de prednisona superiores a 40 mg/d, recomenda-se 0,4 U de insulina NPH/kg;<sup>7</sup> doses de prednisona de 30 mg/d, utiliza-se insulina NPH 0,3 UI/kg;<sup>7</sup> dose de prednisona de 20 mg/dia, indica-se 0,2 UI de insulina NPH/kg,<sup>7</sup> e, dose de prednisona de 10 mg/dia, recomenda-se 0,1 UI de NPH/kg.<sup>7</sup>

## 2 Pacientes cirúrgicos

Nos pacientes que irão se submeter à cirurgia, os cuidados do controle glicêmico objetivam atingir a meta de glicemia, mantendo-a entre 110 a 180 mg/dL<sup>8</sup> evitar a hipoglicemia, prevenir de cetose e estados hiperosmolares, manter equilíbrio de fluidos e eletrólitos, evitar hiperglicemia acentuada. No Quadro 3, descrevemos as avaliações e os cuidados com o paciente internado no pré-operatório, no dia da cirurgia, durante e após a cirurgia.

## 3 Pacientes com insuficiência renal

Para os pacientes em insuficiência renal, o Quadro 4 especifica os ajustes de doses de insulina de acordo com a taxa de infiltração glomerular.

## 4 Pacientes em cuidados paliativos

O controle glicêmico dos pacientes internados em cuidados paliativos deve ser menos rigoroso para evitar hiperglicemias

acentuadas (> 270 mg/dL) ou hipoglicemias. As metas devem ser estabelecidas de acordo com o prognóstico e individualizadas. A interrupção da monitorização e tratamento da hiperglicemia é uma decisão complexa devendo-se analisar o quadro clínico, a percepção da equipe profissional, a política de cuidados paliativos do hospital e o desejo de pacientes e familiares.<sup>2</sup> É preferível colher glicemia de sangue de acesso venoso periférico. O Quadro 5 descreve as recomendações de cuidados para controle glicêmico de pacientes paliativos segundo expectativa de vida.

## 5 Cetose diabética

A cetose diabética (CAD) é uma complicação grave que pode ocorrer durante a evolução do diabetes mellitus tipos 1 e, mais raramente, em diabetes tipo 2. No Quadro 6, descrevemos as principais características clínicas da CAD, os exames necessários para o seu diagnóstico, e a classificação em leve, moderada e grave, bem como o local de internação e tratamento. Na Figura 7, descrevemos o fluxo de abordagem e tratamento da cetose diabética.<sup>10-13</sup>

**Quadro 3.** Cuidados e avaliações nos pacientes internados com hiperglicemia e indicação cirúrgica.

PRÉ-OPERATÓRIO	NO DIA DA CIRURGIA	DURANTE A CIRURGIA	APÓS A CIRURGIA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação da A1C<sup>2,8</sup></li> <li>• Controle glicêmico</li> <li>• Avaliação da função renal<sup>8</sup></li> <li>• ECG<sup>8</sup></li> <li>• Pacientes usuários de insulina devem ter prioridade na programação das cirurgias no início da manhã.<sup>2</sup></li> <li>• Manter anti-diabéticos orais em geral.</li> <li>• Suspende anti-diabéticos orais nos seguintes casos: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Metformina- 48h antes do uso de contraste<sup>2</sup> e em casos de cirurgia com risco de injúria renal e acidose láctica;<sup>8</sup></li> <li>○ Sulfonylureia: idosos, nefropatas ou risco de hipoglicemia;<sup>2</sup></li> <li>○ Metformina e análogos de GLP1- cirurgia digestiva.<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>• Reduzir dose da deglúteca em 30 a 50% no dia anterior ao da cirurgia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-diabéticos orais e injetáveis devem ser suspensos.<sup>9</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Avaliar manutenção da insulina basal (ação intermediária ou prolongada com redução da dose de 30 a 50% da anteriormente prescrita<sup>2,9</sup>) nos pacientes de difícil controle e nos pacientes portadores de DM1.</li> </ul> </li> <li>• Controlar hiperglicemias com insulina regular, conforme escala de correção da figura 6- fluxo 5-jejum.</li> <li>• Manter aporte de glicose IV (2g/kg/d) em associação à reposição de sódio e potássio.<sup>2</sup></li> <li>• Se o paciente estiver em uso de bomba de insulina IV, ele deve ser encaminhado ao centro cirúrgico, mantendo a infusão.<sup>8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controle intra-operatório da glicemia</li> <li>• Cirurgias prolongadas ou pacientes dependentes de insulina: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fazer insulina intravenosa contínua (bomba de infusão);</li> <li>○ Monitorizar potássio e bicarbonato;<sup>8</sup></li> <li>○ Caso necessário, administrar insulina e glicose em infusões separadas.<sup>8</sup></li> </ul> </li> <li>• Se paciente estável em cirurgia curta (&lt;2horas) e não usuário prévio de insulina, a monitorização pode ser feita por glicemia capilar a cada 2h.<sup>8</sup></li> <li>• Se paciente grave, chocado, não utilizar glicemia capilar. Coletar sangue arterial ou venoso 1/1h.</li> <li>• Aumentar a frequência de checagem da glicemia se &lt;100 mg/dL para evitar hipoglicemia.<sup>8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformina - não reiniciar em doentes com insuficiência renal, insuficiência hepática significativa ou insuficiência cardíaca congestiva.</li> <li>• Sulfonylureias- iniciar somente depois que a alimentação estiver bem estabelecida.</li> <li>• Tiazolidinedionas - não reiniciar se houver insuficiência cardíaca congestiva, retenção de líquidos problemática, ou insuficiência hepática.</li> <li>• Se uma infusão de insulina foi usada, ela deve ser continuada em pacientes que não voltam a comer no pós-operatório.</li> <li>• Monitorizar glicemia por 4-6h enquanto dieta zero..</li> <li>• Quando reiniciada dieta sólida oral - trocar por insulina EV por SC: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Para insulina de ação intermediária ou de longa duração - administrar 2 a 3 horas antes da descontinuação;<sup>8</sup></li> <li>○ Para insulina de ação rápida ou curta- administrar 1 ou 2 horas antes de interromper a infusão.<sup>8</sup></li> </ul> </li> </ul>

**Quadro 4.** Ajustes na insulino-terapia, segundo função renal.

AJUSTES NA INSULINOTERAPIA SEGUNDO FUNÇÃO RENAL		
TFG < 50 ml/h	TFG < 10 ml/h	HEMODIÁLISE
Reduzir 25% da Dose Total de Insulina (DTI)	Reduzir 50% DTI	Reduzir a insulina basal, no mínimo em 15%, no período pós-diálise  Evitar insulinas prandiais (Rápida e ultrarrápida ação) no período imediatamente anterior à diálise

**Quadro 5.** Recomendações no controle glicêmico do paciente internado paliativo segundo expectativa de vida.

PROGNÓSTICO ESTÁVEL E SOBREVIDA MAIOR QUE 1 ANO	DOENÇAS INCURÁVEIS EM ESTÁGIO TERMINAL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta glicêmica: 140-180 mg/dL</li> <li>• Evitar hipoglicemia</li> <li>• Evitar escalas de correção<sup>9</sup></li> <li>• Para pacientes que necessitam de insulina, a metformina combinada com insulina basal uma vez ao dia é um regime eficaz e relativamente simples.<sup>9</sup></li> <li>• Se a insulina prandial for necessária, ela pode ser administrada imediatamente após a refeição para melhor adequar o tamanho da refeição e minimizar a hipoglicemia<sup>9</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta glicêmica: 110-270 mg/Dl</li> <li>• Evitar escalas de correção<sup>9</sup></li> <li>• Para pacientes com diabetes tipo 2 que não estão mais tomando nada pela boca, a descontinuação da medicação para diabetes é razoável<sup>9</sup></li> <li>• Para pacientes com diabetes tipo 1, a continuação de uma pequena quantidade de insulina basal pode prevenir a hiperglicemia aguda e suas complicações.<sup>9</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Manter insulina basal com doses compatíveis com as necessidades mínimas<sup>2</sup></li> <li>○ Ajustar a dose 1 x/dia<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul>

**Quadro 6.** Pontos chaves em cetoacidose diabética.

CETOACIDOSE DIABÉTICA				
<b>Diagnóstico</b>	<b>Achados clínicos</b>		<b>Achados laboratoriais</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poliúria,</li> <li>- Polidipsia,</li> <li>- Desidratação,</li> <li>- Taquicardia,</li> <li>- Hipotensão,</li> <li>- Dor abdominal,</li> <li>- Vômitos,</li> <li>- Respiração de Kussmaul</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glicemia plasmática &gt; 250 mg/Dl</li> <li>- Cetonemia ou cetonúria</li> <li>- PH &lt; 7,3</li> <li>- HCO<sub>3</sub> &lt; 15 mEq/L</li> </ul>	
<b>Avaliação</b>	<b>Avaliação clínica</b>		<b>Avaliação laboratorial</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avaliar sinais vitais</li> <li>- Monitorização cardiovascular</li> <li>- Obter acesso venoso calibroso</li> <li>- Avaliar sensorio</li> <li>- Avaliar diurese</li> <li>- Avaliar jejum segundo quadro clínico</li> <li>- Avaliar fatores precipitantes (infecções, suspensão de medicamentos, infarto agudo do miocárdio)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glicemia</li> <li>- Gasometria arterial</li> <li>- Sumário de urina</li> <li>- Na, K, Cl</li> <li>- Hemograma completo</li> <li>- Ureia, creatinina</li> <li>- PCR</li> </ul>	
<b>Classificação</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>	<b>Grave</b>
	Glicemia mg/dL	>250	>250	>250
	pH arterial	7,25 a 7,30	7,00 a 7,24	<7
	Bicarbonato sérico (mEq/l)	15 a 18	10 a 14,9	<10
	Cetonúria	positiva	positiva	positiva
	Cetonemia	positiva	positiva	positiva
	Osmolalidade efetiva	variável	variável	variável
	Ânion gap	>10	>12	>12
	Nível de consciência	Alerta	Alerta ou sonolento	Estupor ou coma

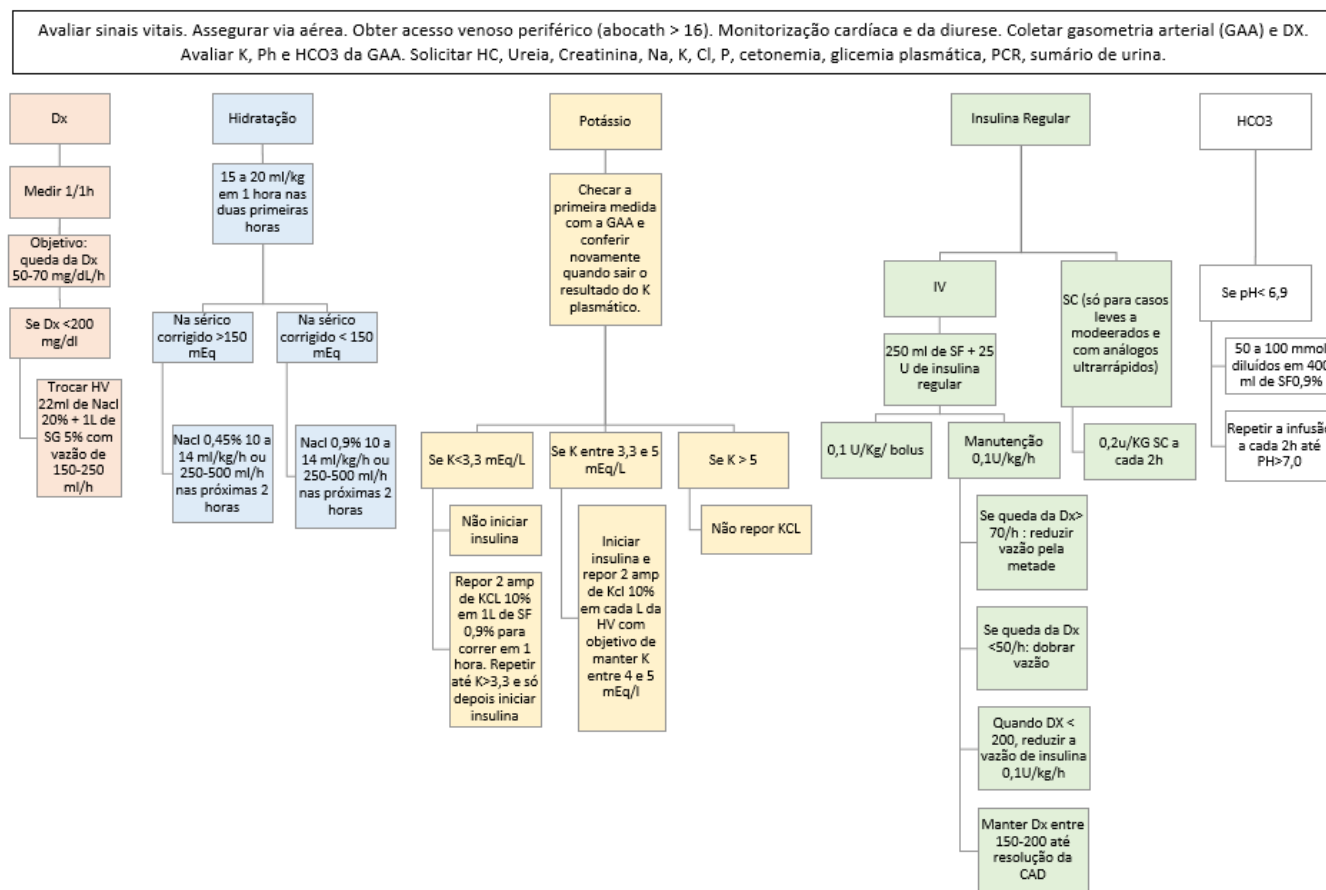
Continua.

Conclusão.

**Quadro 6.** Pontos chaves em cetoacidose diabética.

CETOACIDOSE DIABÉTICA			
<b>Onde internar</b>	<b>Observação</b>	<b>UTI</b>	<b>Enfermaria</b>
	- Cetoacidose leve - Desidratação com diurese adequada ➤ Manter 6 a 12h em observação	- CAD grave - Acidose com pH <7,2 - HCO <sub>3</sub> <10 ➤ Manter por 24 a 72h	- Desidratação grave - Oligúria - Alteração do sensorio - Demais casos -pacientes egressos da UTI por cetoacidose ➤ Manter por 3 a 7 dias até compensação metabólica
<b>Resolução da cetoacidose</b>	<b>Glicemia entre 200-250 + 2 dos seguintes parâmetros:</b> - PH>7,3 - HCO <sub>3</sub> >15 - Ânion gap < 12		
<b>Tratamento</b>	Seguir fluxograma de manejo, Figura 7		
<b>Transição da insulina EV para SC</b>	<b>Crítérios clínicos</b> Paciente deve estar: - Alerta - Hidratado - Alimentando-se por via oral	<b>Cálculo da dose</b> - Nos pacientes virgens de tratamento ou com causa clínica da descompensação mantida: utilizar 60-80% da dose infundida em bomba nas últimas 6 horas, de preferência no período do jejum, e multiplicar por 4 para cálculo da dose total diária <sup>1</sup> . - Nos demais, utilizar os fluxos 3 e 4.	<b>Desligar a bomba</b> - Somente 2 horas após a administração de insulina SC de ação prolongada ou intermediária - Se glicemias estáveis: aumentar o intervalo da glicemia capilar para 4/4h

**Figura 7.** Fluxograma de manejo da cetoacidose diabética.



## MANEJO DA HIPOGLICEMIA

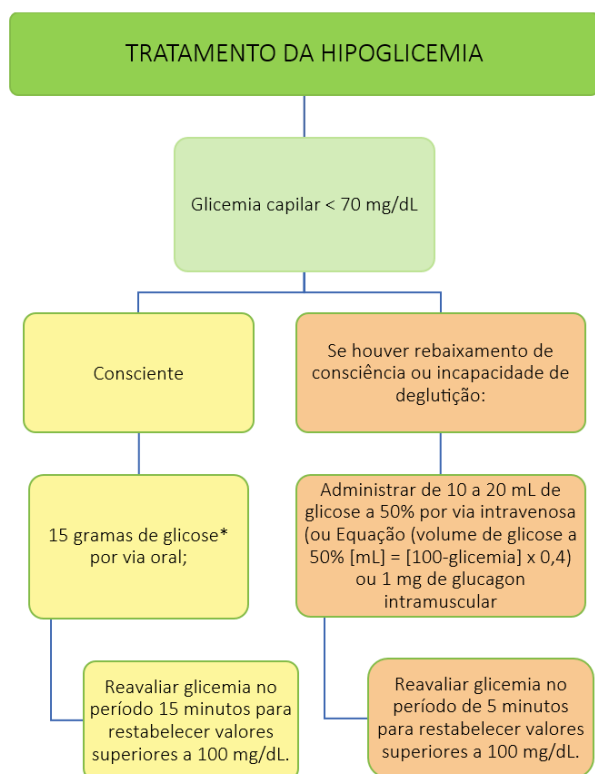
A hipoglicemia no paciente internado, em geral, é uma iatrogenia que deve ser eficazmente prevenida. A hipoglicemia é definida como valores de glicemia < 70 mg/dl e pode ser dividida em níveis de gravidade:

- Nível 1 - concentração mensurável de glicose <70 mg/dL, porém  $\geq 54$  mg/DL.<sup>12</sup>
- Nível 2 - definida como uma concentração de glicose no sangue <54 mg / dL. É o limiar no qual os sintomas neuroglicopênicos começam a ocorrer e requer ação imediata para resolver o evento hipoglicêmico.<sup>12</sup>
- Nível 3 - definida como um evento grave caracterizado por funcionamento mental e/ou físico alterado, que requer assistência de outra pessoa para recuperação.<sup>12</sup>

Na ocorrência de hipoglicemia, o tratamento deve ser instituído de forma rápida e adequada. Nos hospitais é comum encontrar a prescrição de reposição endovenosa com sobrecargas desnecessárias de glicose mesmo para pacientes conscientes. Nesses casos, o indicado é fazer a reposição oral. Também é comum a ausência da checagem para avaliar a eficácia das medidas terapêuticas iniciais.

O protocolo de prevenção e tratamento da hipoglicemia visa diminuir a frequência e a magnitude dos episódios, bem como os riscos associados à hipoglicemia. Na Figura 8, descrevemos os principais passos para prevenção e correção da hipoglicemia.

**Figura 8.** Fluxo 6 – Manejo de correção da hipoglicemia.



\* 01 colher de sopa de mel Karo ou açúcar branco ou 200ml de suco de laranja

## ORIENTAÇÕES PARA ALTA

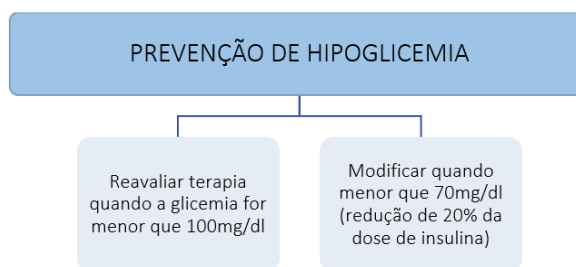
No momento da alta é necessário avaliar o controle prévio dos pacientes sabidamente diabéticos; as intercorrências que aconteceram durante o seu internamento; o grau de conhecimento e autogerenciamento em diabetes. Essa avaliação visa melhorar o tratamento, a qualidade de vida dos pacientes e diminuir novas internações.

Os pacientes e cuidadores devem ser habilitados quanto ao uso da técnica de aplicações de insulinas e monitorização glicêmica, terapia nutricional, assim como de reconhecimento e manejo de hipoglicemias.<sup>5</sup>

Desse modo, o trabalho da equipe (Quadro 7), de acordo com o modelo interdisciplinar ou biopsicossocial de atuação, deve facilitar a vivência da internação de modo a promover nos pacientes e/ou seus cuidadores a educação em diabetes, fortalecendo o compromisso do paciente e de seus familiares.

Os pacientes cujo diagnóstico de diabetes era desconhecido antes da internação e que não necessitem de tratamento hipoglicemiante, após a alta, devem ser encaminhados para o ambulatório de unidade básica de atenção. Uma reavaliação diagnóstica deve ser realizada no intervalo de trinta dias, já que cerca de 60% desses pacientes terão o diagnóstico de Diabetes mellitus confirmado.<sup>6</sup>

A Figura 9 mostra a adequação de acordo com o controle prévio e a Quadro 8 apresenta as principais classes de antidiabéticos orais e suas precauções e contraindicações.





**Quadro 7.** Atribuições da equipe multidisciplinar/interdisciplinar, adaptada da referência 2 para a realidade do HUWC.

#### **Ações do médico**

- Coordenar a assistência multidisciplinar na aplicação do protocolo clínico.
- Orientar os pacientes, seus familiares e a equipe assistencial sobre o plano de tratamento, as metas glicêmicas e as estratégias de controle.
- Solicitar o parecer do endocrinologista quando preciso
- Prescrever medidas de prevenção e tratamento das hipoglicemias.
- Diagnosticar, prevenir e tratar as complicações crônicas.
- Estabelecer um plano educacional no momento da alta do paciente.
- Fazer a transição do esquema intravenoso de insulina para o subcutâneo.
- Orientar o ajuste diário das doses de insulino terapia plena.

#### **Ações dos técnicos de enfermagem**

- Realizar as glicemias, conforme as orientações do protocolo, no horário adequado.
- Documentar glicemias e doses administradas em impresso próprio.
- Documentar se o paciente encontra-se em jejum ou não no momento da administração de insulina.
- Aplicar a técnica de preparo e administração de insulina.
- Executar prevenção e tratamento de hipoglicemia.

#### **Ações do(a) enfermeiro(a)**

- Acionar o protocolo de manejo glicêmico e se houver dúvidas sobre o protocolo, solicitar o médico plantonista/assistente.
- Aplicar o plano educacional na alta do paciente.
- Educar os pacientes e/ou os cuidadores sobre o manejo apropriado da insulina
- Atentar e aplicar os cuidados adequados ao tratamento com curativos do pé diabético.
- Dominar o timing da insulina pré-prandial e suplementar.

#### **Ações da nutrição**

- Realizar a avaliação e fazer as recomendações nutricionais individualizadas em formulário próprio no prontuário.
- Fornecer as calorias suficientes às necessidades nutricionais e ao controle glicêmico.
- Entregar planilha diária de cardápio com a contagem de carboidratos por refeição a ser anexada ao prontuário.
- Estabelecer um plano de educação nutricional individualizado.
- Aplicar o plano nutricional no momento da alta do paciente.

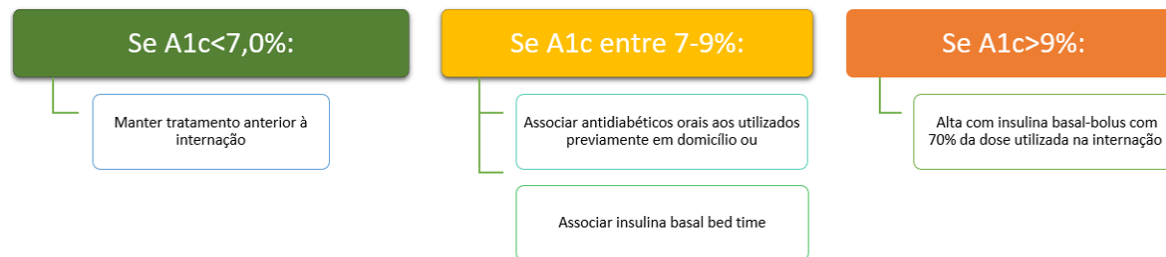
#### **Ações do farmacêutico**

- Acompanhar o tratamento farmacológico prescrito.
- Orientar sobre farmacocinética, interações medicamentosas e possíveis reações adversas das medicações prescritas.
- Prevenir intoxicações, identificando e notificando as reações adversas aos medicamentos.

#### **Ações da fisioterapia**

- Fazer avaliação fisioterapêutica individualizada.
- Promover treino assistido de marcha ou deambulação.
- Promover educação sobre prática de exercícios físicos adaptados às necessidades do paciente.
- Avaliar a necessidade de palmilhas e órteses para pacientes com polineuropatia diabética.
- Aplicar plano individualizado para alta.

**Adaptado de:** American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital. Diabetes Care. 2017;40(Suppl. 1):S120–S127.

**Figura 9.** Ajuste de medicações na alta de acordo com o controle prévio do diabetes do paciente, adaptado da referência 2.

**Adaptado de:** American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital. Diabetes Care. 2017;40(Suppl. 1):S120–S127.

**Quadro 8.** Relação de antidiabéticos orais com estimativa de queda da A1c, contraindicações e precauções na insuficiência renal para análise no momento da alta.

MEDICAÇÃO	VANTAGENS	EVITAR EM:	CORREÇÃO NA IRC
<b>Metformina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da A1c 1,5 a 2</li> <li>• Redução da GJ: 60-70 mg/dL</li> <li>• Diminuição de eventos cardiovasculares</li> <li>• Prevenção de DM2</li> <li>• Melhora do perfil lipídico</li> <li>• Disponível no SUS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ClCr &lt; 30,</li> <li>• Paciente que irá submeter-se a exames contrastados</li> <li>• Insuficiência hepática</li> <li>• Insuficiência cardíaca classe III e IV</li> <li>• Insuficiência pulmonar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ClCr &lt; 45:</li> <li>• Usar apenas no paciente que já faziam uso anterior à internação</li> <li>• Fazer redução da dose para 1,0 g/dia</li> </ul>
<b>Pioglitazona</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da A1c 0,5 a 1,4</li> <li>• Redução da GJ: 20-30 mg/dL</li> <li>• Redução do espessamento médio intimal carotídeo</li> <li>• Melhora do perfil lipídico</li> <li>• Redução da gordura hepática</li> <li>• Rara hipoglicemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiência cardíaca</li> <li>• Insuficiência hepática</li> <li>• Osteoporose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não</li> </ul>
<b>Inibidores da DPP4 (gliptinas)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução da A1c 0,5 a 1,4</li> <li>• Redução da GJ: 20-30 mg/Dl</li> <li>• Rara hipoglicemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histórico de pancreatite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajuste de dose em caso de CLCr &lt; 50 ml/min, exceto a linagliptina.</li> <li>• Saxagliptina, vildagliptina e sitagliptina são administradas com a metade da dose usual se TFG for &lt; 50 ml/min.</li> <li>• Alogliptina, o recomendável é 12,5 mg/dia para TFG entre 30 e 50 ml/min; e 6,25 mg/dia para TFG &lt; 30 ml/min.</li> </ul>
<b>Inibidores do SGLT2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução do peso</li> <li>• Redução da pressão arterial sistólica</li> <li>• Rara hipoglicemia</li> <li>• Redução de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com DCV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes suscetíveis a infecções genitais e urinárias</li> <li>• ClCr &lt; 45%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não usar na IRC</li> </ul>
<b>Análogo da GLP1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução do peso</li> <li>• Redução da pressão arterial sistólica</li> <li>• Rara hipoglicemia</li> <li>• Redução da variabilidade da glicose pós-prandial</li> <li>• Redução de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com DCV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com histórico de pancreatite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exenatide está contra-indicado em pacientes com CLCr &lt; 30 ml/min</li> </ul>
<b>Sulfoniuréias</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Redução do risco de complicações microvasculares</li> <li>• Redução relativamente maior da A1C</li> <li>• Tem no SUS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiência renal</li> <li>• Insuficiência hepática</li> <li>• Gestantes</li> <li>• Logo após IAM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não usar na IRC</li> </ul>

**Legenda:** A1C: hemoglobina glicada; GJ: glicemia de jejum; DM2: diabetes mellitus tipo 2; SUS: Sistema Único de Saúde; ClCr: clearance de creatinina; TFG: taxa de filtração glomerular; DCV: doença cardiovascular; IAM: infarto agudo do miocárdio; IRC: insuficiência renal crônica.

**REFERÊNCIAS**

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Parte 10: o paciente hospitalizado. In.: Oliveira JE, Montenegro RM Junior, Vencio S, organizadores. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad; 2017 [Acesso em: 02 set 2018]. p. 352-364 Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
2. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl. 1):S120–S127.
3. Arnold P, Scheurer D, Dake AW, Hedgpeth A, Hutto A, Colquitt C, et al. Hospital guidelines for diabetes management and the joint commission-american diabetes association inpatient diabetes certification. *Am J Med Sci*. 2016;351(4):333-41.
4. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):16-38.
5. Leal CL, PISI PC, Figueiredo AB, Almeida SC, Moriguti JC. Manejo da hiperglicemia no paciente hospitalizado não crítico. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2010;43(2):134-42.
6. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract*. 2009; 15(5):469-74.
7. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci*. 2013;345(4):274-7.
8. Khan N, Ghali WA, Cagliero E. Perioperative management of blood glucose in adults with diabetes mellitus. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2018 [Acesso em: 15 jan 2019]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/perioperative-management-of-blood-glucose-in-adults-with-diabetes-mellitus>
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2018;36(1):14-37.
10. Vilar L. *Endocrinologia clínica*. 6. ed. [S.l.]: Guanabara Koogan; 2016.
11. Wajchenberg BL, Lerario AC, Betti RT. *Tratado de endocrinologia clínica*. 2. ed. [S.l.]: Grupo Gen - AC Farmacêutica; 2014.
12. Gomes PM, Foss MC, Foss-freitas MC. Controle de hiperglicemia intra-hospitalar em pacientes críticos e não-críticos. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2014;47(2):194-200.
13. American Diabetes Association. Diabetes care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S173-81.

**Como citar:**

Martins LM, Martins MR, Fontenele EG, Montenegro RM Junior, Magalhães RA, Queiroz PC, et al. Protocolo de Controle Glicêmico Hospitalar. *Rev Med UFC*. 2019 jul-set;59(3):77-91.

## 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.