

REVISTA MÉDICA DO PARANÁ

Julho/Dezembro 2017 - Vol. 75 - Nº 2

ARTIGO ORIGINAL

ANÁLISE DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL UTILIZANDO O QUESTIONÁRIO SF-12: AS INFLUÊNCIAS DO TRATAMENTO, MANIFESTAÇÕES EXTRA INTESTINAIS, PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ÍNDICE DE HARVEY-BRADSHAW.

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS NOTIFICADOS DE HANSENÍASE EM MENORES DE 15 ANOS DE IDADE ENTRE 2007-2015: ESTUDO RETROSPECTIVO NO ESTADO DO PARANÁ-BRASIL.

INDUÇÃO DE DISLIPIDEMIA EM RATOS WISTAR E COMPARAÇÃO DO TRATAMENTO COM SINVASTATINA E QUERCETINA.

PALIVIZUMABE É CUSTO-EFETIVO NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES CAUSADAS PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO?: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

ENSAIO CLÍNICO

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE COLECISTECTOMIA POR LAPAROSCOPIA CONVENCIONAL E MINILAPAROSCOPIA REALIZADAS EM HOSPITAL ESCOLA.

RELATO DE CASO

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO EM OFIDISMO POR SERPENTE DO GÊNERO BOTHROPS.

ADENOMA ADRENAL: SÍNDROME DE CONN COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HIPERTENSÃO SECUNDÁRIA APÓS DOAÇÃO RENAL INTERVIVOS.

ENCERRAMENTO PLÁSTICO COMO ALTERNATIVA A CIRURGIA NO TRATAMENTO DA GASTROSQUISE: RELATO DE UM CASO.

LITÍASE RENAL GIGANTE: EXTRAÇÃO VIDEOLAPAROSCÓPICA EM PACIENTE COM PIELOLITOTOMIA ABERTA PRÉVIA.

MELOMENINGOCELE ROTA EM REGIÃO LOMBAR DE RECÉM NATO: RELATO DE UM CASO.

RELATO DE CASO: TUMOR DE CÉLULAS GRANULARES NA VULVA.

SÍNDROME DE MOEBIUS: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO.

SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN: RELATO DE CASO.

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM CRIANÇA APÓS TRAUMA FECHADO, ASSOCIADO À EMBOLIA SÉPTICA ESTAFILOCÓCICA - RELATO DE CASO.

ÓRGÃO OFICIAL DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ - AMP
FILIADA À ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

Sou Médico Referenciado.

Somente os médicos da Associação Médica do Paraná são referenciados para fazer parte do Sistema Nacional de Atendimento Médico – SINAM. Um sistema que já conta com mais de 600 mil usuários em todo o Paraná e que a cada dia incorpora mais e mais adeptos, numa demonstração clara de credibilidade e confiança que a instituição goza junto ao mercado.



Se você ainda não é, não perca mais tempo. Filie-se ainda hoje à AMP e descubra, além dessa, uma série de outras vantagens. Seja você também um médico

referenciado e descubra todas as vantagens de trabalhar para um sistema onde não existem intermediários entre você e o seu paciente.



Médico
Profissional
de valor

www.amp.org.br

Rua Candido Xavier, 575 - Curitiba - PR • Fone: (41) 3024-1415

REVISTA MÉDICA DO PARANÁ
Órgão Oficial da Associação Médica do Paraná
Fundada em 1932, pelo Prof. Milton Macedo Munhoz

Editor Principal

João Carlos Gonçalves Baracho

Conselho Editorial

José Fernando Macedo
Rodrigo de A. Coelho Macedo
Gilberto Pascolat
Carlos Roberto Naufel Junior

Normalização Bibliográfica

Ana Maria Marques

Revisor

Gilberto Pascolat

Diagramação e arte final

Trillo Comunicação

Impressão

GRÁFICA CAPITAL

Indexada na Base de Dados LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
ISSN - 0100-073X

ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ
DIRETORIA - TRIÊNIO 2014/2017

Presidente

João Carlos Gonçalves Baracho

Vice-Presidente Curitiba

Nerlan Tadeu G. de Carvalho

Vice-Presidente - Norte

Antônio Caetano de Paula

Vice-Presidente - Noroeste

Leônidas Favero Neto

Vice-Presidente - Centro

Fernando Cesar Duda

Vice-Presidente - Sudoeste

Fabio Scarpa e Silva

Vice-Presidente - Sul

Gilmar Alves do Nascimento

Secretário Geral

José Fernando Macedo

1º Secretário

Miguel Ibraim A. Hanna Sobrinho

1º Tesoureiro

Gilberto Pascolat

2º Tesoureiro

Jurandir Marcondes Ribas Filho

Diretor de Patrimônio

Regina Celi P. Sérgio Piazzetta

Diretor Científico e Cultural

Sérgio Augusto de Munhoz Pitaki

Diretor de Comunicação Social

Carlos Roberto Naufel Junior

Diretoria Social

Maria da Graça C. Ronchi

Diretor de Museu

Ehrenfried Othmar Wittig

Conselho Fiscal

Carlos Roberto de Oliveira Borges

Cláudio Lening Pereira da Cunha

Henrique de Lacerda Suplicy

José Antono Maingue

Ronaldo da Rocha Loures Bueno

Kati Stylianos Patsis

Luis Antonio Munhoz da Cunha

Ney José Lins de Alencar

Nicolau Gregori Czezko

Valdir de Paula Furtado

Delegados junto a AMB

Cesar Alfredo P. Kubiak
(Curitiba)

Francisco P. de Barros Neto
(Ponta Grossa)

José Jacyr Leal Junior
(Curitiba)

Torao Takada
(Toledo)

Araré G. Cordeiro
(Araucária)

Fábio Adriano P. Sambatti
(Rolândia)

Jairo Sponholz de Araujo
(Curitiba)

Paulo Mauricio P. de Andrade
(Curitiba)

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO

A Revista Médica do Paraná aceita somente trabalhos que se enquadrem nas normas estabelecidas pelo Conselho Editorial. Serão aceitos artigos originais de pesquisa médica ou de investigação clínica desde que representem estatísticas próprias ou se refiram a novos métodos propedêuticos ou de técnica cirúrgica. Os trabalhos deverão ser encaminhados ao Conselho Editorial, com carta em anexo assegurando que são inéditos, isto é, não tenham sido anteriormente publicados em outro periódico, bem como autorizando sua publicação na Revista Médica do Paraná.

Toda matéria relacionada a investigação humana e a pesquisa animal deverá ter aprovação prévia da Comissão de Ética da Instituição onde o trabalho foi realizado, de acordo com as recomendações das Declarações de Helsinque (1964, 1975, 1981 e 1989), as Normas Internacionais de Proteção aos Animais e a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

Todo artigo encaminhado a publicação na Revista Médica do Paraná deverá constar de

1. Título em português e inglês;
2. Nome completo do(s) autor(es);
3. Nome da instituição onde foi realizado o trabalho;
4. Nome, endereço, fone e endereço eletrônico do autor responsável;
5. Agradecimentos (quando pertinentes);
6. Resumo com até 150 palavras, escrito em parágrafo único, ressaltando objetivos, material e métodos, resultados e conclusões;
7. Abstract - tradução do resumo para a língua inglesa;
8. Descritores e Key words (no máximo 6), que, se possível, devem ser consultados no site: <http://decs.bvs.br/>
9. Introdução, literatura, material, método, resultados, discussão e conclusão;
10. Referências: Deverão ser apresentadas de acordo com o estilo de Vancouver, cujo texto completo pode ser consultado em: www.icmje.org. Deverão ser relacionadas em ordem alfabética do sobrenome do autor e numeradas. O título dos periódicos deverá ser referido de forma abreviada de acordo com List Journals Indexed in Index Medicus ou no site: www.nlm.nih.gov
11. Citações: Deverão vir acompanhadas do respectivo número correspondente na lista de referências bibliográficas.
12. Ilustrações, quadros e tabelas: As ilustrações receberão nome de figura e deverão ter legendas numeradas em algarismos arábicos, serem em preto e branco e de boa qualidade. O número de ilustrações não deverá ultrapassar ao espaço correspondente a 1/4 do tamanho do artigo. Os desenhos deverão ser apresentados em imagens digitalizadas, armazenadas em CDs, DVDs e Pen Drives. Os quadros e tabelas serão referenciados em algarismos arábicos. O redator, de comum acordo com os autores, poderá reduzir o número e o tamanho das ilustrações e quadros apresentados.
13. Símbolos e abreviaturas: Deverão ser seguidos dos respectivos nomes, por extenso, quando empregados pela primeira vez no texto.
14. Os textos originais deverão vir gravados em Cds, DVDs e Pen Drive no Editor de Texto Word.

ORIENTAÇÕES PARA AS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (ESTILO VANCOUVER)

Regras para autoria: De 1 a 6 autores referenciam-se todos, separados por vírgula. Mais de 6, referenciam-se os 6 primeiros, seguidos da expressão latina “*et al*”.

Responsabilidade intelectual: (editores, organizadores, compiladores, etc.) Acrescente a denominação após o nome: Ex. Castelo Branco SE, editor
Marques Neto H, Oliveira Filho M, Chaves Junior SF, organizadores

Nomes espanhóis:

Fazer entrada pelo primeiro sobrenome. Ex. Garcia Fuentes, M

Autores Corporativos:

Organizacion Panamericana de la Salud.
Universidade Federal do Paraná. Departamento de Pediatria. Ministério da Saúde (BR). Centro de Documentação.

Entrada pelo título:

Vertebral fractures: how large is the silent epidemic?

Livro:

Feria A. Fagundes SMS, organizadores. O fazer em saúde coletiva: inovações na organização da atenção à saúde coletiva. Porto Alegre: Dacasa; 2002.

Capítulo de livro: (quando o autor do capítulo não é o mesmo do livro): Maniglia .I.I. Anatomia e fisiologia da cavidade bucal e faringe. In: Coelho JCU. Aparelho digestivo: clínica e cirurgia. Rio de Janeiro: Medsi; 1990. p.77-9. Capítulo de livro: (quando o autor do capítulo é o mesmo do livro): Veronesi R. Doenças infecciosas 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1982. Eritema infeccioso: p.32-4.

Artigos de periódicos:

Abrams FR. Patient advocate or secret agent? JAMA 1986;256:1784-5.

Marcus Fl. Drug interaction with amiodarone. Am Heart J 1983;106(4) PT 21:924-30.

Mirra SS. Gearing M. Nash. F. Neuropathology assessment of Alzheimer's disease. Neurology 1997;49 Suppl 3:S14-S6.
Wise MS. Childhood narcolepsy. Neurology 1998;50(2 Suppl 1):S37-S42.

Tese, Dissertação, Monografia:

Busato CR. Prevalência de portadores de staphylococcus aureus multirresistentes em contatos domiciliares de profissionais de saúde, [dissertação] Curitiba(PR): Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná; 1997.

Congressos:

Marcondes E. Visão geral da adolescência. Anais do 21º Congresso Brasileiro de Pediatria; 1979 out 6-12: Brasília. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatra; 1979. p.267-75.

ENDEREÇO

Associação Médica do Paraná
Redação da Revista Médica do Paraná
Rua Cândido Xavier, 575
80.240-280 - Curitiba / Paraná
Fone: (41) 3024-1415
Fax: (41) 3242-4593
E-mail: secretaria@ucamp.org.br

REVISTA MÉDICA DO PARANÁ

SUMÁRIO / CONTENTS

Nº	ARTIGO ORIGINAL	
1451	ANÁLISE DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL UTILIZANDO O QUESTIONÁRIO SF-12: AS INFLUÊNCIAS DO TRATAMENTO, MANIFESTAÇÕES EXTRA INTESTINAIS, PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ÍNDICE DE HARVEY-BRADSHAW. ANALYSIS OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE USING THE SF-12 QUESTIONNAIRE: THE INFLUENCES OF TREATMENT, EXTRA INTESTINAL MANIFESTATIONS, EPIDEMIOLOGICAL PROFILE AND HARVEY-BRADSHAW INDEX. Bruno Fontoura Cagliari, Fabíola de Carlos da Rocha, Thelma Larocca Skare	9
1452	ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS NOTIFICADOS DE HANSENÍASE EM MENORES DE 15 ANOS DE IDADE ENTRE 2007-2015: ESTUDO RETROSPECTIVO NO ESTADO DO PARANÁ- BRASIL. EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF NOTIFIED HANSENIASIS CASES IN UNDER 15 YEARS OF AGE BETWEEN 2007-2015: RETROSPECTIVE STUDY IN THE STATE OF PARANÁ-BRAZIL. Isabella Gil, Guilherme Bolzon Martinelli, Lais Nicole Gonçalves Panizzi, Kátia Sheylla Malta Purim	17
1453	INDUÇÃO DE DISLIPIDEMIA EM RATOS WISTAR E COMPARAÇÃO DO TRATAMENTO COM SINVASTATINA E QUERCETINA. DYSLIPIDEMIA INDUCTION IN WISTAR RATS WITH COMPARISON OF TREATMENT WITH SINVASTATIN AND QUERCETIN. Rafael Koerich Ramos, Marina Bertuol Mesquita, Mariana Carolina Cunha Machoski, Nabil Muhd Khalil Musa, Kárita Cláudia Lidani, Beatriz Essenfelder, Camila Moraes Marques, Luiz Fernando Kubrusly	25
1454	PALIVIZUMABE É CUSTO-EFETIVO NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES CAUSADAS PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO?: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. PALIVIZUMABE IS COST-EFFECTIVE IN THE PREVENTION OF INFECTIONS CAUSED BY THE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS?: A SYSTEMATIC REVIEW. Guilherme Tadashi Hono Batista, Igo Almeida Amorim, Maurício Marcondes Ribas	34
	RELATO DE CASO	
1455	ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO EM OFIDISMO POR SERPENTE DO GÊNERO <i>BOTHROPS</i>. HEMORRHAGIC ENCEPHALIC VASCULAR ACCIDENT IN OFIDISMO. Claudiane Seixas Carraro, Daniel Emílio Dalledone Siqueira, Estela Osmarini Dadalto, Larissa Renata Kleina, Marlene Entres, Phelipe Paim de Carvalho	42
1456	ADENOMA ADRENAL: SÍNDROME DE CONN COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HIPERTENSÃO SECUNDÁRIA APÓS DOAÇÃO RENAL INTERVIVOS. ADRENAL ADENOMA: CONN'S SYNDROME AS SECONDARY HYPERTENSION DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN LIVE KIDNEY DONATION. César Augusto Broska Júnior, Lucas Sfier Galdino, Michael Christian Ramos Hennich, Rudinei Brunetto, Rodolfo Barquet Meorin, Cyro César de Oliveria	45
1457	ENCERRAMENTO PLÁSTICO COMO ALTERNATIVA A CIRURGIA NO TRATAMENTO DA GASTROCHISIS: RELATO DE UM CASO. PLASTIC CLOSURE AS AN ALTERATIVE TO SURGICAL APPROACH ON GASTROCHISIS THERAPY: A CASE REPORT. Thais Ariela Machado Brites, Talita Ribeiro da Silva, Hugo Akio Hasegawa, Raquel Bertoldo, Ana Cláudia Janiszewski Goes, Carolina Tabata Costa, Dafne Luana Bayer, Marília Burdini Borgui	48
1458	LITÍASE RENAL GIGANTE: EXTRAÇÃO VIDEOLAPAROSCÓPICA EM PACIENTE COM PIELOLITOTOMIA ABERTA PRÉVIA. GIANT NEPHROLITHIASIS: VIDEOLAPAROSCOPIC EXTRACTION IN A PATIENT WITH PRIOR CONVENTIONAL PIELOLITOTOMY. César Augusto Broska Júnior, Jose Eduardo Dias Moreira, Lucas Sfier Galdino, Michael Christian Ramos Hennich, Rudinei Brunetto, Cyro César de Oliveria	52
1459	MIELOMENINGOCELE ROTA EM REGIÃO LOMBAR DE RECÉM NATO: RELATO DE UM CASO. MYELOMENINGOCELE IN THE LUMBAR REGION OF A NEWBORN: CASE REPORT. Juliana Baratella Andre Roveda, Marília Blum Gomes, Thais Ariela Machado Brites, Carlos Fernando Faxina, Aline Neppel, Sabrina Tristão Longo, Eduardo Ramos Sampaio, Gabriela Assuit, Luiza Dalavechia	56

1460	RELATO DE CASO: TUMOR DE CÉLULAS GRANULARES NA VULVA. CASE REPORT: GRANULAR CELL TUMOR OF THE VULVA. Ana Cristina Lira Sobral, Ana Letícia Mylla Olesko, Henrique Jin Son Kim, Jean Alexandre Furtado Corrêa Francisco, Luis Felipe Inglês Takada, Nicolas Gabriel Mendes Prehl Paulique	59
1461	SÍNDROME DE MOEBIUS: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO. MOEBIUS SYNDROME: REVIEW OF THE LITERATURE AND CASE REPORT. João Rafael Argenta Sabbag, Thiago Silva Yoshida, Taijih Tedeski Costa Petters Sardagna, Jorge Luis Novak Filho, Hayanna Mayra Dianin	62
1462	SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN: RELATO DE CASO. SYNDROME OF WOLF- HIRSCHHORN: CASE REPORT. Gilberto Pascolat, Fernanda Bonilla Colomé, TalitaRibeiro da Silva, Carlos Fernando Faxina, Hugo Akio Hasegawa	67
1463	TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM CRIANÇA APÓS TRAUMA FECHADO, ASSOCIADO À EMBOLIA SÉPTICA ESTAFILOCÓCICA - RELATO DE CASO. DEEP VENOUS THROMBOSIS IN CHILD AFTER CLOSED TRAUMA, ASSOCIATED WITH STAPHYLOCOCCUS AUREUS SEPTIC EMBOLISM - CASE REPORT. Priscila Kobayashi Bonatto, Clóvis Rodrigo Guimarães Braz Pereira da Silva, João Elias Ferreira Braga, Gilberto Pascolat	70
	ENSAIO CLÍNICO	
1464	ESTUDO COMPARATIVO ENTRE COLECISTECTOMIA POR LAPAROSCOPIA CONVENCIONAL E MINILAPAROSCOPIA REALIZADAS EM HOSPITAL ESCOLA. COMPARATIVE TRIAL BETWEEN CONVENTIONAL LAPAROSCOPIC AND MINILAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY PROCEEDED AT SCHOOL HOSPITAL. Letícia Schlichting Delatorre, Quézia Tizo Santos, Rafaela Rossi Assmann, Rayana Camille Leichtweis de Oliveira, Eliane Mara Cesario Pereira Maluf, James Skinovsky, Flávio Panegalli Filho	75
	MUSEU DA HISTÓRIA DA MEDICINA HISTORY OF MEDICINE	80

E DITORIAL

Já é tradição, anualmente a Associação Médica do Paraná sedia o Conclave Científico dos Acadêmicos de Medicina, reunindo na casa do médico paranaense, tudo o de que melhor foi produzido pelos estudantes de medicina em cada ano, em todo o Brasil.

Durante uma semana, centenas de projetos, pesquisas, artigos e todas as outras formas de trabalhos acadêmicos são apresentadas e avaliadas, com o objetivo de desenvolver nos acadêmicos de medicina o espírito da pesquisa científica, complementar o desenvolvimento técnico e científico ministrados nas faculdades, estimular o desenvolvimento de projetos de pesquisa e, ainda, ampliar a visão acadêmica sobre o rigor do universo da Medicina.

Criado em 1987, o Conciam consolida-se a cada ano como o mais antigo e importante evento da área acadêmica que garante aos estudantes de medicina e aos professores orientadores a oportunidade de apresentar sua produção científica.

Nesta edição da Revista Médica do Paraná, documentamos e apresentamos para o público e a comunidade científica os trabalhos premiados na edição de 2017. Sua leitura nos permite conhecer as atuais preocupações dos acadêmicos de medicina, os rumos que o ensino da profissão vem traçando e qualidade da produção científica nas universidades brasileiras.

Conheça os vencedores do XXXI Conciam.

Boa leitura.

Dr. José Fernando Macedo
Superintendente da Universidade Corporativa da Associação Médica do Paraná

ANÁLISE DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL UTILIZANDO O QUESTIONÁRIO SF-12: AS INFLUÊNCIAS DO TRATAMENTO, MANIFESTAÇÕES EXTRA INTESTINAIS, PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E ÍNDICE DE HARVEY-BRADSHAW.

ANALYSIS OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE USING THE SF-12 QUESTIONNAIRE: THE INFLUENCES OF TREATMENT, EXTRA INTESTINAL MANIFESTATIONS, EPIDEMIOLOGICAL PROFILE AND HARVEY-BRADSHAW INDEX.

Bruno Fontoura **CAGLIARI**¹, Fabíola de Carlos **DA ROCHA**¹, Thelma Larocca **SKARE**².

Rev. Méd. Paraná/1451

Cagliari BF, Da Rocha FC, Skare TL. Análise da qualidade de vida de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal utilizando o questionário SF-12: As influências do tratamento, manifestações extra intestinais, perfil epidemiológico e índice de Harvey-Bradshaw. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):9-16.

RESUMO - Objetivos: Comparar a qualidade de vida (QV) entre pacientes com doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU). Avaliar a QV sob a influência de manifestações extra intestinais (MEI), perfil clínico e demográfico, tratamento medicamentoso, número de segmentos gastrointestinais acometidos e atividade da DC. Métodos: Foram coletados 220 questionários sobre doença inflamatória intestinal (DII) e MEI. O 12-Item Short Form Health Survey (SF-12) foi adotado para avaliar a QV de pacientes com RCU e DC, enquanto o índice de Harvey-Bradshaw (IHB), classificou a atividade da DC apenas. A QV foi estudada pela influência das MEI e do perfil dos pacientes. Resultados: O IHB alterou a QV física ($p < 0,0001$) e mental ($p = 0,003$); na RCU, os glicocorticoides ($p = 0,02$) e manifestações pulmonares ($p = 0,05$) prejudicaram a QV física e o gênero influenciou ambas ($p = 0,01$). Conclusões: Não houve diferença entre a QV das DII. Na DC, o IHB alterou o bem-estar geral. Na RCU, o sexo masculino apresentou melhor QV geral em relação ao feminino; pacientes com manifestações pulmonares ou usuários de glicocorticoides apresentaram menor QV física. O número de segmentos gastrointestinais adoecidos não interferiu na QV.

DESCRITORES - Doença Inflamatória Intestinal, Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa, Manifestações Extra Intestinais, Qualidade de Vida.

INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC) são classificadas como doenças inflamatórias intestinais (DII), acometendo o trato digestório em extensões diversas. Elas são conhecidas como condições inflamatórias crônicas, resultantes de ativação persistente e inadequada do sistema imune em mucosas. Essa desregulação manifesta-se através de uma elevação local de diversas citocinas,

como TNF-alfa, interferon-gama, IL-12, IL-13 e IL-17. Entretanto, a etiologia dessas doenças ainda não foi definitivamente esclarecida¹.

A DC caracteriza-se por inflamação transmurais (granulomatosa em 30% dos casos) e descontínua do trato digestório, acometendo preferencialmente o intestino delgado distal (íleo), mas com potencial para atingir qualquer outro segmento, da boca ao ânus. Por sua tendência para causar fibrose, pode levar a estenoses e obstruções, e pela possibilidade

Trabalho realizado na Faculdade Evangélica do Paraná.

1 - Acadêmico de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

2 - Professora da cadeira de reumatologia da Faculdade Evangélica do Paraná; doutora em princípios da cirurgia.

de micro perfurações podem se formar fístulas².

A RCU, por sua vez, caracteriza-se por um acometimento superficial e contínuo da mucosa colônica, quase invariavelmente acometendo o reto e podendo-se estender no sentido proximal. Habitualmente é classificada, quanto à gravidade e à extensão do acometimento, como leve, quando somente o reto ou retossigmoide são atingidos (proctite ou proctossigmoidite); moderada, quando o cólon descendente também está comprometido (colite esquerda); e grave, quando pode chegar ao ceco (pancolite)¹.

Além dos sintomas intestinais característicos como diarreia crônica, tenesmo retal, sangue e muco nas fezes, as DII podem se manifestar através de uma série de manifestações extraintestinais (MEI) que podem passar despercebidas. Entre essas, pode-se citar articulares, como artralgia, artrites e espondilite; dermatológicas, como eritema nodoso e psoríase; oftalmológicas, como uveíte e episclerite; urológicas, como litíase renal, insuficiência renal e nefrosclerose; hepatobiliares, como colelitíase, esteatose e colangite esclerosante; pulmonares, como derrame pleural, bronquiectasia e asma; e manifestações vasculares, como trombose venosa e vasculites¹.

Pelo acima descrito torna-se evidente que tais doenças podem influir de maneira importante na qualidade de vida de seu portador. A qualidade de vida (QV) é determinada pela extensão em que as ambições e as esperanças correspondem à experiência pessoal; pelas percepções do indivíduo sobre sua posição na vida. Leva em conta o contexto cultural e os sistemas de valores em que a pessoa vive, em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e conceitos. Ela avalia o estado atual em relação ao ideal, bem como o que as pessoas consideram como fatores importantes em suas vidas. A mensuração da QV é parâmetro importante na avaliação do impacto das doenças crônicas, visto que as alterações fisiológicas, ainda que propiciem importantes informações para o clínico, podem surtir efeitos diversos nos pacientes e familiares por influenciar a capacidade funcional e o bem-estar que são aspectos fundamentais às pessoas doentes³.

O controle da DC tem por objetivo conduzir o paciente a um período de remissão e melhorar seu bem-estar diário além de prevenir futuras complicações. Para isso são utilizados os meios farmacológicos, cirúrgicos, psicológicos e educacionais para combater o avanço das manifestações intra e extra-intestinais. Da mesma forma se faz para a RCU, devendo ser empregados de acordo com a necessidade do paciente, a fim de trazer a doença a um período de remissão, evitando futuras complicações⁴.

Os principais fármacos utilizados no tratamento das DII são aminossalicilatos, corticoides, imunossuppressores, e terapia biológica anti-TNF, utilizados em terapias de *Step-up* e *Top-down* de acordo com a orientação médica. O suporte nutricional e o suporte sintomático das MEI poderão ser necessários para complementar a

terapia clássica em fases ativas da DII. Utilizam-se também antibióticos com o propósito de evitar a ativação imunológica por patógenos.^{4,5}

Complementando o tratamento farmacológico, deve-se trabalhar a transmissão de informações entre médico e paciente. Ilustrando a realidade diária da doença torna-se possível indicar um acompanhamento psicológico adequado para auxiliar na aderência da nova dieta e manter equilíbrio psíquico-físico afetado pela morbidade⁴.

No presente trabalho procurou-se comparar a qualidade de vida entre as doenças inflamatórias intestinais; estudar na DC e RCU a relação entre a QV sob a influência de MEI, perfil clínico e demográfico, terapia medicamentosa, número de segmentos gastrointestinais acometidos pelas doenças e índice da atividade da doença de Crohn.

MATERIAL E MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo, transversal, observacional e multicêntrico, no qual foram coletados, entre setembro de 2016 e maio de 2017, 280 questionários online, através da plataforma Google Forms®, de pacientes da Associação Paranaense dos Portadores de Doenças Inflamatórias Intestinais (APARDII) e de participantes de um grupo de rede social para doentes com doença inflamatória intestinal. Foram excluídos 60 pacientes devido a emissão de questionários incompletos ou mais de um questionário, totalizando uma amostra de 220 respostas.

Foi analisado o perfil dos pacientes, coletando-se dados referentes a variáveis demográficas (idade, sexo e onde reside) e clínicas (idade ao diagnóstico, tempo de doença, comorbidades associadas, segmentos gastrointestinais acometidos pela enfermidade, tempo de tratamento, terapia medicamentosa utilizada e presença de manifestações extra intestinais).

Estavam também anexados os questionários índice de Harvey-Bradshaw (IHB) para atividade da doença de Crohn e 12-Item Short Form Survey (SF-12). O IHB sugere a atividade da DC (remissão, leve, moderada e severa) através dos sintomas gastrointestinais presentes no dia anterior. Enquanto o SF-12 gera uma pontuação diretamente proporcional à qualidade de vida física e mental do paciente, a partir de 12 perguntas referentes ao bem-estar.

Foram estudadas as MEI articulares, dermatológicas, oftalmológicas, renais/urológicas, hepatobiliares, pulmonares e vasculares. Contudo, 12 pacientes foram desconsiderados dos estudos das MEI musculoesqueléticas e 4 foram removidos das análises das MEI pulmonares, devido ao fato de apresentarem: síndrome de Sjögren, lúpus, fibromialgia, artrose lombar, fibrodissplasia ossificante progressiva ou asma.

Os dados foram agrupados em tabelas de contingência e frequência, com as medidas de tendência central expressas em medianas, sendo posteriormente es-

tudados com a qualidade de vida em análise univariada através dos testes de Mann Whitney, T não pareado e correlação de Spearman com nível de significância de 95%. As variáveis foram, em seguida, submetidas à regressão múltipla para teste de independência, utilizando a mesma significância adotada anteriormente.

RESULTADOS

A amostra de 220 pacientes era composta por 70 indivíduos com DC (31,8%) e 150 com RCU (68,1%) sendo 176 do sexo feminino (53 com DC e 123 com RCU) e 44 do sexo masculino (17 com DC e 27 com RCU).

Os indivíduos estudados possuíam idades entre 1,6 e 66 anos (1,6-66 anos na DC e 2-64 anos na RCU). O diagnóstico da DII foi feito entre as idades de 1,1 e 61 anos (entre 1,1 e 61 anos na DC e entre 2 e 59 na RCU), e a duração de doença era 0,1 a 33 anos em ambas as DII. Os estudados eram pertencentes a todo o Brasil e residiam mais precisamente em: 0,9% (2) na região Norte, 7,7% (17) na região Nordeste, 5,4% (12) na região Centro-oeste, 56,3% (124) na região Sudeste e 29,5% (65) na região Sul.

Os resultados referentes a distribuição da extensão da doença gastrointestinal estão expostos na **Tabela 1**.

TABELA 1 – EXTENSÃO DA DOENÇA GASTROINTESTINAL NA DC E RCU

Extensão (DC)	Nº de pacientes (DC)	Extensão (RCU)	Nº de pacientes (RCU)
1 porção	33	1 porção	64
2 porções	26	2 porções	35
3 porções	10	3 porções	17
4 porções	1	4 porções	7
Total	70	Universal	11
-	-	Total	134

DC= Doença de Crohn; RCU= reto colite ulcerativa

O Índice de Harvey-Bradshaw para a atividade da doença de 45 pacientes com doença de Crohn variou entre 1 e 18. Nesta doença foram encontrados 40% (18) em estado de remissão, 17,7% (8) em atividade leve, 37,7% (17) com doença moderada e 4,4% (2) em atividade grave.

O score SF-12 de qualidade de vida física e mental dos pacientes variou de 21 a 66,6 (mediana de 42,6 na DC e 41,7 na RCU) e 14,1 a 60,8 (mediana de 32,4 na DC e 34,5 na RCU), respectivamente. Comparando-se ambos os espectros da QV entre as duas DII através do teste de Mann Whitney, não houve diferenças: foram obtidos os valores de $p=0,93$ para o bem-estar físico e de $p=0,38$ para o bem-estar psíquico.

Entre os 220 pesquisados, 196 (89,0%) realizavam terapia farmacológica crônica para a DII. O tempo de tratamento já realizado variou de 1,1 a 34 anos, com uma mediana de 4 anos. A relação dos medicamentos

utilizados no tratamento da amostra encontra-se na **Tabela 2** abaixo.

TABELA 2 – MEDICAMENTOS UTILIZADOS DURANTE O TRATAMENTO DE 220 PACIENTES COM DII

Medicamento	Nº de pacientes	%
Adalimumabe	7	3,1%
Anti depressivos	25	11,3%
Azatioprina	64	29,0%
Corticoide	27	12,2%
Hidroxiclorquina	2	0,9%
Infliximabe	4	1,8%
Mesalazina	127	57,7%
Sulfassalazina	25	11,3%
Talidomida	1	0,4%
Vedolizumabe	2	0,9%
Não realizam tratamento	24	10,9%

DII= Doença inflamatória intestinal

O estudo da influência da terapia medicamentosa na QV dos pacientes com Chron encontra-se na **Tabela 3**. Nela é possível observar somente a influência da terapia com sulfas, a qual era pior nos usuários da mesma.

TABELA 3 – ESTUDO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA E QV FÍSICA DE PACIENTES COM DC

Medicamento	Mediana SF-12 com variável	Mediana SF-12 sem variável	p
Anti depressivos	38,4	44,3	0,34*
Anti TNF1	34,3	43,8	0,14**
Azatioprina	41,8	43,3	0,70*
Corticoide	46,8	42,5	0,59**
Sulfa2	39,4	47,1	0,03*
Hidroxiclorquina	-	-	N insuficiente
Talidomida	-	-	N insuficiente
Vedolizumabe	-	-	N insuficiente

1 Adalimumabe + Infliximabe 2 Mesalazina + Sulfassalazina * teste de Mann Whitney * teste T não pareado
QV= qualidade de vida; DC= doença de Crohn; SF-12- short form 12

Na **Tabela 4** encontra-se ao estudo da influência dos medicamentos na qualidade de vida mental dos pacientes com DC.

TABELA 4 – ESTUDO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA E QV MENTAL DE PACIENTES COM DC

Medicamento	Mediana SF-12 com variável	Mediana SF-12 sem variável	p*
Anti depressivos	39,1	31,8	0,06
Anti TNF1	30,5	33,3	0,18
Azatioprina	34,6	32,3	0,35
Corticoide	33,6	32,3	0,65
Sulfa2	32,4	32,9	0,86
Hidroxiclorquina	-	-	N insuficiente

Talidomida	-	-	N insuficiente
Vedolizumabe	-	-	N insuficiente

1 Adalimumabe + Infliximabe 2 Mesalazina + Sulfassalazina *
teste de Mann Whitney
QV= qualidade de vida; DC= doença de Crohn; SF-12- short form 12

Já o estudo da influência do tratamento na QV física em pacientes com RCU pode ser vista na **Tabela 5**. Na **Tabela 6** é encontrado este mesmo estudo em relação à qualidade de vida mental.

TABELA 5 – ESTUDO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA E QV FÍSICA DE PACIENTES COM RCU

Medicamento	Mediana SF-12 com variável	Mediana SF-12 sem variável	p*
Anti depressivos	40,0	42,1	0,15
Azatioprina	42,8	42,1	0,86
Corticoide	37,4	42,3	0,09
Sulfa2	42,1	38,6	0,26
Anti TNF1	-	-	N insuficiente
Hidroxiclorquina	-	-	N insuficiente
Talidomida	-	-	N insuficiente
Vedolizumabe	-	-	N insuficiente

1 Adalimumabe + Infliximabe 2 Mesalazina + Sulfassalazina *
teste de Mann Whitney
QV= qualidade de vida; RCU= retocolite ulcerativa; SF-12- short form 12

TABELA 6 – ESTUDO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA E QV MENTAL DE PACIENTES COM RCU

Medicamento	Mediana SF-12 com variável	Mediana SF-12 sem variável	p*
Anti depressivos	40,0	42,1	0,28
Azatioprina	42,8	42,1	0,74
Corticoide	37,4	42,3	0,26
Sulfa2	42,1	38,6	0,61
Anti TNF1	-	-	N insuficiente
Hidroxiclorquina	-	-	N insuficiente
Talidomida	-	-	N insuficiente
Vedolizumabe	-	-	N insuficiente

1 Adalimumabe + Infliximabe 2 Mesalazina + Sulfassalazina *
teste de Mann Whitney
QV= qualidade de vida; RCU= retocolite ulcerativa; SF-12- short form 12

Os resultados mostraram a presença de comorbidades associadas às DII em 55 pacientes (25%). As 17 MEI encontradas em nossa amostra estão expostas na **tabela 7** a seguir.

TABELA 7 – MANIFESTAÇÕES EXTRA INTESTINAIS DE 220 PACIENTES COM DII

Manifestação extra intestinal	Nº de pacientes	%
Artralgia	112	53,8%
Artrite	37	17,7%

Espondilite anquilosante	27	12,9%
Sacroileíte	23	11,0%
Eritema nodoso	29	13,1%
Pioderma gangrenoso	4	1,8%
Psoríase	27	12,2%
Uveíte	58	25,4%
Fístula êntero-vesical	2	0,9%
Litíase renal	21	9,5%
Colangite esclerosante	3	1,3%
Colelitíase	17	7,7%
Esteatose	23	10,4%
Hipertensão portal + Cirrose	3	1,3%
Manifestações pulmonares ¹	15	6,9%
Trombose	3	1,3%
Vasculite	3	1,3%

¹Bronquiectasia, bronquite, nódulos pulmonares e derrame pleural; DII= doença inflamatória intestinal

Os pacientes com DC apresentaram um número de 0 a 11 MEI por pessoa, com uma mediana de 3. Estes pacientes foram estudados quanto a influência das MEI na qualidade de suas vidas. Os resultados obtidos foram agrupados e expostos nas **Tabelas 8 e 9**.

TABELA 8 – ESTUDO DAS MEI E QV FÍSICA DE PACIENTES COM DC

Manifestação extra intestinal	Mediana SF-12 com variável	Mediana SF-12 sem variável	p
Articular periférica ¹	43,8	44,5	0,76**
Esqueleto axial ²	36,9	42,9	0,51**
Dermatológica ³	45,6	42,2	0,60*
Uveíte	42,6	42,9	0,97**
Renal/Urológica ⁴	37,6	44,1	0,09**
Hepatobiliar ⁵	36,9	42,9	0,24**
Pulmonar ⁶	51,9	41,9	0,09**
Vascular ⁷	-	-	N insuficiente

1Artralgia + artrite 2Espondilite anquilosante + sacroileíte
3Eritema nodoso + pioderma gangrenoso + psoríase
4Fístula êntero vesical + litíase renal 5Colelitíase + Esteatose
+ Hipertensão portal + cirrose 6Bronquiectasia + bronquite + nódulos pulmonares + derrame pleural 7Trombose + vasculite
* teste de Mann Whitney ** teste T não pareado.
DC= doença de Crohn; QV= qualidade de vida; MEI= manifestações extra intestinais; SF-12= Short form 12.

TABELA 9 – ESTUDO DAS MEI E QV MENTAL DE PACIENTES COM DC

Manifestação extra intestinal	Mediana SF-12 com variável	Mediana SF-12 sem variável	p
Articular periférica ¹	32,3	33,5	0,38*
Esqueleto axial ²	29,1	33,2	0,19*
Dermatológica ³	29,1	33,7	0,05**
Uveíte	29,1	33,7	0,03*
Renal/Urológica ⁴	30,5	33,0	0,14*
Hepatobiliar ⁵	32,3	33,3	0,45*

Pulmonar ⁶	26,5	33,0	0,24*
Vascular ⁷	-	-	N insuficiente

1Artralgia + artrite 2Espondilite anquilosante + sacroileíte 3Eritema nodoso + pioderma gangrenoso + psoríase 4Fístula êntero vesical + litíase renal 5Colelitíase + Esteatose + Hipertensão portal + cirrose 6Bronquiectasia + bronquite + nódulos pulmonares + derrame pleural 7Trombose + vasculite
 * teste de Mann Whitney ** teste T não pareado
 DC= doença de Crohn; QV= qualidade de vida; MEI= manifestações extra intestinais; SF-12= Short form 12.

Já no estudo das MEI na RCU, a amostra apresentou de 0 a 12 manifestações extraintestinais por pessoa, com uma mediana de 2.Suas influências em qualidade de vida física e mental dos pacientes encontram-se nas **Tabelas 10 e 11**.

TABELA 10 – ESTUDO DAS MEI E QV FÍSICA DE PACIENTES COM RCU

Manifestação extra intestinal	Mediana SF-12 com variável	Mediana SF-12 sem variável	p*
Articular periférica ¹	38,7	48,6	0,0004
Esqueleto axial ²	38,8	43,4	0,01
Dermatológica ³	39,5	42,5	0,10
Uveíte	36,9	45,2	0,0003
Renal/Urológica ⁴	40,7	42,1	0,86
Hepatobiliar ⁵	39,0	42,1	0,48
Pulmonar ⁶	34,7	42,5	0,01
Vascular ⁷	-	-	N insuficiente

1Artralgia + artrite 2Espondilite anquilosante + sacroileíte 3Eritema nodoso + pioderma gangrenoso + psoríase 4Fístula êntero vesical + litíase renal 5Colelitíase + Esteatose + Hipertensão portal + cirrose 6Bronquiectasia + bronquite + nódulos pulmonares + derrame pleural 7Trombose + vasculite
 * teste de Mann Whitney
 MEI= manifestação extra intestinal; QV= qualidade de vida; RCU= retocolite ulcerativa.

TABELA 11 – ESTUDO DAS MEI E QV MENTAL DE PACIENTES COM RCU

Manifestação extra intestinal	Mediana SF-12 com variável	Mediana SF-12 sem variável	p*
Articular periférica ¹	32,9	35,3	0,81
Esqueleto axial ²	31,1	35,3	0,14
Dermatológica ³	31,0	35,9	0,04
Uveíte	33,2	35,1	0,15
Renal/Urológica ⁴	28,2	34,7	0,11
Hepatobiliar ⁵	36,4	33,4	0,77
Pulmonar ⁶	29,5	34,8	0,20
Vascular ⁷	-	-	N insuficiente

1Artralgia + artrite 2Espondilite anquilosante + sacroileíte 3Eritema nodoso + pioderma gangrenoso + psoríase 4Fístula êntero vesical + litíase renal 5Colelitíase + Esteatose + Hipertensão portal + cirrose 6Bronquiectasia + bronquite + nódulos pulmonares + derrame pleural 7Trombose + vasculite
 * teste de Mann Whitney
 MEI= manifestação extra intestinal; QV= qualidade de vida; RCU= retocolite ulcerativa.

O estudo da influência do gênero na QV dos pacientes com Crohn mostrou que este não influi na qualidade de vida física (p=0.43) ou mental (p=0.15). A correlação das variáveis numéricas com qualidade de vida física em Crohn encontra-se na **Tabela 12**,na qual é possível observar a influência da atividade da doença.

TABELA 12 – CORRELAÇÃO DE SPEARMAN PARA QV FÍSICA E PERFIL DE PACIENTES COM DC

Variável	Rho de Spearman	p
Idade	-0,19	0,14
Idade ao diagnóstico	-0,13	0,28
Índice de atividade da doença	-0,59	<0,0001
Número de MEI por paciente	-0,09	0,47
Número de segmentos gastrointestinais afetados	-0,11	0,38
Tempo de doença	0,04	0,73
Tempo de tratamento	0,01	0,90

QV= qualidade de vida; DC= doença de Crohn; MEI= manifestação extra intestinal.

Ainda na doença de Crohn, o estudo do perfil da mostra com o bem-estar mental pode ser encontrado na **Tabela 13**.

TABELA 13 – CORRELAÇÃO DE SPEARMAN PARA QV MENTAL E PERFIL DE PACIENTES COM DC

Variável	Rho de Spearman	p
Idade	-0,08	0,51
Idade ao diagnóstico	-0,02	0,82
Índice de atividade da doença	-0,54	0,0003
Número de MEI por paciente	-0,31	0,01
Número de segmentos afetados	-0,21	0,09
Tempo de doença	-0,15	0,22
Tempo de tratamento	-0,16	0,19

QV= qualidade de vida; DC= doença de Crohn; MEI= manifestação extra intestinal.

Já na RCU o gênero mostrou maior QV em sexo masculino para saúde física (p=0,01) e mental (p=0,007). Na **Tabela 14** encontra-se o resultado das correlações de variáveis contínuas com QV física em RCU.

TABELA 14 – CORRELAÇÃO DE SPEARMAN PARA QV FÍSICA E PERFIL DE PACIENTES COM RCU

Variável	Rho de Spearman	P
Idade	-0,11	0,19
Idade ao diagnóstico	-0,14	0,09
Número de MEI por paciente	-0,37	<0,0001
Número de segmentos afetados	-0,07	0,40
Tempo de doença	0,01	0,85
Tempo de tratamento	0,04	0,60

QV= qualidade de vida; DC= doença de Crohn; MEI= manifestação extra intestinal.

Os resultados da correlação para o perfil das vari-

áveis numéricas dos pacientes com RCU e a QV mental encontram-se na **Tabela 15**.

TABELA 15 – CORRELAÇÃO DE SPEARMAN PARA QV MENTAL E PERFIL DE PACIENTES COM RCU

Variável	Rho de Spearman	p
Idade	0,05	0,53
Idade ao diagnóstico	0,02	0,79
Número de MEI por paciente	-0,17	0,04
Número de segmentos afetados	-0,02	0,77
Tempo de doença	-0,01	0,87
Tempo de tratamento	0,02	0,76

QV= qualidade de vida; DC= doença de Crohn; MEI= manifestação extra intestinal.

As variáveis índice de Harvey-Bradshaw e uso de sulfas foram incluídas em um modelo de regressão múltipla para estudo de independência da QV física na DC. Somente o índice de Harvey-Bradshaw mostrou-se independente ($p < 0,0001$). O mesmo teste foi feito com as variáveis que influíram na QV mental em Crohn (índice de Harvey-Bradshaw, manifestações dermatológicas, uveíte e número de MEI por paciente). Novamente, somente o índice de Harvey-Bradshaw manteve-se significativo ($p = 0,003$).

Foi construído um modelo de regressão múltipla para o estudo da QV física na RCU com as variáveis: idade ao diagnóstico, manifestações articulares axiais e periféricas, manifestações pulmonares, uveíte, número de MEI por paciente, gênero e uso de glicocorticoides. Os resultados mostraram que as manifestações pulmonares ($p = 0,05$), o uso de glicocorticoide ($p = 0,02$) e o gênero ($p = 0,01$) mantiveram-se independentes. Quando o mesmo foi feito com as variáveis que influíram na qualidade de vida mental, (MEI dermatológicas, número de MEI por paciente e gênero), somente o gênero mostrou-se independente ($p = 0,01$).

DISCUSSÃO

Optou-se pelo uso de um formulário online através do Google Forms® como método utilizado para disponibilizar aos pacientes o questionário formulado, devido a sua praticidade e fácil acesso. No mesmo questionário elaborado foram incorporados o Índice de Harvey Bradshaw e o SF-12. Ambos foram escolhidos por apresentarem validação na língua portuguesa, por haver ampla experiência em seu uso conforme descrição das literaturas e por serem facilmente aplicados, gerando poucas dúvidas.

Na amostra que efetivamente participou do estudo, percebemos que a maioria é portador de RCU, do sexo feminino, com mediana de idade de 33 anos, mediana de idade do diagnóstico de 26,45 anos, tempo de convívio com a doença de 4 anos de mediana e o mesmo valor para tempo de tratamento.

Dos 220 pacientes que participaram deste estudo,

55 (25%) possuem outras doenças crônicas, 196 (89,09%) utilizavam medicamentos de uso diário e 170 pacientes apresentaram alguma forma dentre as selecionadas de manifestações extra intestinais, representando 77,27% do total da amostra. Este último valor apresenta diferença de 14,6 pontos percentuais mais elevados quando comparados ao estudo publicado por Mota e colaboradores em 2007⁷. Podemos atribuir a essa discrepância entre percentual da bibliografia o atual estudo a uma possível amostra mais preocupada e zelosa com sua saúde e que possui mais conhecimento acerca da doença, tendo em vista que o formulário era online e os pacientes possuíam autonomia para responder.

Dentre as quantidades de manifestações apresentadas pelos doentes inflamatórios intestinais obtivemos um mínimo de 0 (nenhuma) e um máximo de 9 enfermidades diferentes. As mais prevalentes entre as MEI foram as articulares (58,65%), seguidas do acometimento ocular (25,45% dos pacientes apresentaram uveíte) corroborando com o estudo de Onal *et al* (2015)⁸ e Sommerfleck e colaboradores (2014)⁹.

Como bem descreveu Magalhães e colaboradores em 2014¹⁰, as manifestações extra intestinais e a DII por si só geram impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes.

Diante dos dados coletados foi possível perceber que nenhuma MEI afetou de modo independente o bem-estar físico ou mental dos estudados na doença de Crohn.

Como modificadores da qualidade de vida na RCU identificamos em seu domínio físico a presença de manifestações pulmonares. Uma possível explicação para isso seria que estas alteram a capacidade ventilatória do indivíduo e podem trazer sintomas como cansaço, astenia e dispneia, prejudicando as atividades diárias. No domínio mental dos portadores de retocolite ulcerativa não houve nenhuma forma de MEI que apresentasse independência para alterar a QV.

Possuir uma doença inflamatória intestinal, seja ela DC ou RCU, pode sim interferir e alterar para pior a qualidade de vida desses portadores. Assim como Souza apresentou a comunidade científica em 2011³, o presente estudo tentou avaliar a piora da QV conforme a presença de mais ou menos segmentos acometidos do trato gastrointestinal.

Como pudemos notar através do teste de Spearman correlacionando a quantidade de porções acometidas e o índice de qualidade de vida para pacientes de RCU destacamos que essa quantidade não foi significativa para a queda da QV tanto física quanto mental.

Da mesma forma que a quantidade de porções que a RCU atingiu não alteraram significativamente a qualidade de vida dos pacientes no domínio físico nem no mental, a doença de Crohn se comportou da mesma maneira.

Este estudo evidenciou que mulheres portadoras de RCU possuem uma qualidade de vida pior quando

comparada aos homens, e esse dado já foi evidenciado por outras literaturas como Sainsbury e Heatley em 2005¹¹, que atribuíram ao sexo feminino diversas hipóteses dessa QV inferior, como um papel mais profundo de fatores psicossociais e maiores preocupações relacionadas com a doença e temores de serem tratadas diferentemente como resultado de sua enfermidade.

O presente estudo não acusou grande discrepância entre as frequências das MEI entre ambas as doenças, estando de acordo com a literatura apontada por Fonseca *et al.* (2016)¹²

A comparação entre a qualidade de vida tanto mental ($p=0,38$) quanto física ($p=0,93$) dos doentes mostrou-se semelhante entre os pacientes de ambas as doenças. Também não foram observadas diferenças significativas entre as médias de bem-estar obtidas dos pacientes com DII em um estudo feito em 2014 por Magalhães *et al.*¹⁰.

A análise do índice de Harvey-Bradshaw de 45 pacientes mostra influências da atividade da DC no bem-estar geral destes. A regressão múltipla realizada no domínio mental ($p=0,009$) e físico ($p<0,001$) ilustrou a grande correlação inversamente proporcional (Rho de Spearman negativo) presente entre a atividade da DC e a QV. É de se esperar que os pacientes com maior índice de atividade apresentem menor QV, pois a doença de Crohn em sua forma ativa manifesta-se por grandes quantidades de diarreias com muco ou sangue, além de desconforto abdominal e extrema angústia psicológica, como observado por Souza *et al.* em 2011³. Considerando esses resultados, devemos ressaltar a importância

da atividade da doença na qualidade de vida desses indivíduos. O médico que preza pelo bem-estar de seus pacientes com DC deve-se atentar em controlar o IHB, pois este interfere de maneira direta e independente na QV do portador da enfermidade.

Dentre as diversas terapias farmacológicas adotadas para o tratamento das DII, os corticoides demonstraram interações com a QV dos pacientes ao longo do estudo. Eles reduziram a mediana da qualidade de vida física dos pacientes com RCU, sendo que no teste de regressão múltipla, eles obtiveram p valor significativo ($p=0,02$). Isto deve-se provavelmente aos conhecidos efeitos colaterais dos glicocorticoides, já expostos por Santos em 2013⁴, sendo eles: supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, desenvolvimento de dependência aos esteroides, osteoporose a longo prazo e outros efeitos que prejudicam a saúde física dos seus usuários crônicos.

CONCLUSÃO

Não houve diferença nos índices de QV entre as DII. As MEI pulmonares denegriam a QV física da RCU. O sexo masculino apresentou melhor bem-estar geral quando comparado às mulheres com RCU. A utilização crônica de corticoides foi prejudicial para a QV física dos doentes que tratam RCU. A quantidade de segmentos acometidos pelas enfermidades não possuiu relação com a QV. O IHB possuiu autonomia para alterar os domínios físico e mental dos pacientes com DC.

Cagliari BF, Da Rocha FC, Skare TL. Analysis of the quality of life of patients with inflammatory bowel disease using the SF-12 questionnaire: The influences of treatment, extra intestinal manifestations, epidemiological profile and Harvey-Bradshaw index. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):9-16.

ABSTRACT - Aim: To compare the quality of life (QL) among patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Evaluate the QL under the influence of: extra-intestinal manifestations (EIM), clinical and demographic profile, drug treatment, number of affected gastrointestinal segments and CD's activity. Methods: 220 questionnaires about inflammatory bowel disease (IBD) and EIM were collected. The 12-Item Short Form Health Survey was adopted to evaluate the QL of patients with UC and CD, whilst the Harvey-Bradshaw Index (HBI) classified the CD's activity only. The QL was studied under the influence of EIM and the profile of patients. Results: The HBI altered the physical ($p<0,0001$) and mental ($p=0,003$) QL; in UC, the glucocorticoids ($p=0,02$) and pulmonary manifestations ($p=0,05$) harmed the physical QL, whilst the gender influenced both ($p=0,01$). Conclusions: There was no difference between the QL of the IBD. In CD, the HBI changed the general well-being. In UC, males showed better general QL than females; patients with pulmonary manifestations or users of glucocorticoids showed lower physical QL. The number of sick gastrointestinal segments did not interfere with the QL.

KEYWORDS - Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Extra-intestinal Manifestations, Quality of Life.

REFERÊNCIAS

1. Torres JAP, Santana RM, Torres FAP, Moura AR, Neto JRT. Doenças inflamatórias intestinais no hospital Universitário da universidade federal de Sergipe: manifestações extraintestinais. *Rev bras. Colo-proctol.* 2011; 031(2): 115-119.
2. Resende GG, Lanna CCD, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Silva JAB, Ximenes AC, et al. Artrite enteropática no Brasil: dados do registro brasileiro de espondiloartrites. *Ver. Bras. Reumatol.* 2013; 53(3): 452-459.
3. Souza MM, Barbosa DA, Espinosa MM, Belasco AGS. Qualidade de vida de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal. *Acta paul. Enferm.*; 2011; 24(4): 479-484.
4. Santos SMR. Doença de Crohn: etiopatogenia, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento [monografia]. Porto: Universidade Fernando pessoa; 2013.
5. Raposo FAQ. Doença inflamatória intestinal [monografia]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2008.
6. Catapani WR. Doença inflamatória intestinal. *Rev bras. Med.* 2009; 66(11): 410-419
7. Mota ES, Kiss DR, Teixeira MG, Almeida MG, Safront FA, Habr-gama A, et al. Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. 2007; *Rev bras. Colo-proctol*; 2007; 27(4); 349-363.
8. Onal IK, Yuksel E, Bayrakceken K, Demir MM, Karaca EE, Ibis M, et al. Measurement and clinical implications of choroidal thickness in patients with inflammatory bowel disease. *Arq Bras Oftalmol.*; 2015; 78(5); 278-282
9. Sommerfleck FA, Schneeberger EE, Lissi MAS, Chiardola F, Sambuelli A, Marconi O, et al. Manifestaciones reumatológicas y sistémicas em pacientes com enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev. Arg. Reumatol.*; 2014; 25(2); 36-39
10. Magalhães J, Castro FD, Carvalho PB, Leite S, Moreira MJ, Cotter J. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease: importance of clinical, demographic and psychosocial factors. *Arq. Gastroenterol*; 2014; 51(3); 192-197.
11. Sainsbury A, Heatley RV. Review article: psychosocial in the quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment pharmacol ther.* 2005; 21(5); 499-508
12. Fonseca AR, Ferreira ASP, Rodrigues LMF. Manifestações extraintestinais em pacientes com doença inflamatória intestinal. *Rev. Pesq Saúde.* 2016; 17(2); 92-95

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS NOTIFICADOS DE HANSENÍASE EM MENORES DE 15 ANOS DE IDADE ENTRE 2007-2015: ESTUDO RETROSPECTIVO NO ESTADO DO PARANÁ-BRASIL.

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF NOTIFIED HANSENIASIS CASES IN UNDER 15 YEARS OF AGE BETWEEN 2007-2015: RETROSPECTIVE STUDY IN THE STATE OF PARANÁ-BRAZIL.

Isabella **GIL**¹, Guilherme Bolzon **MARTINELLI**², Lais Nicole Gonçalves **PANIZZI**³,
Kátia Sheylla Malta **PURIM**⁴.

Rev. Méd. Paraná/1452

Gil I, Martinelli GB, Panizzi LNG, Purim KSM. Análise epidemiológica dos casos notificados de hanseníase em menores de 15 anos de idade entre 2007-2015: estudo retrospectivo no estado do Paraná-Brasil. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):17-24.

RESUMO - Objetivo: Analisar o perfil epidemiológico dos casos notificados de Hanseníase no Paraná em menores de 15 anos de idade, entre 2007 a 2015. Materiais e Métodos: Estudo descritivo retrospectivo através de estatísticas descritivas de dados do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) notificados entre janeiro de 2007 e dezembro de 2015. Resultados: Amostra composta por 168 pacientes de uma série histórica de 2007-2015 com idade média de 11 anos, predomínio do sexo feminino, raça branca, forma clínica tuberculoide e classificação operacional paucibacilar. Baciloscopia negativa em 53,2% casos e não realizada em 20,8%. O grau de incapacidade física no momento do diagnóstico foi significativo ($p=0,039$) sem diferir no momento de alta ($p=0,776$). A maioria dos pacientes (92,4%) obteve a cura. Conclusão: Houve declínio da notificação de hanseníase em pacientes menores de 15 anos. Entretanto, ainda há necessidade de mais investimentos para melhor conscientização, vigilância, controle e eliminação da doença.

DESCRITORES - Hanseníase, Lepra, Micobacteriose, Mycobacterium leprae, Epidemiologia, Casos Notificados.

INTRODUÇÃO

A hanseníase é doença infectocontagiosa de grande importância para a saúde pública pelo alto poder incapacitante e prevalência em faixa etária economicamente ativa. Sua comunicação é obrigatória por todos os profissionais da saúde segundo o Sistema de Informações de Agravos de Notificação – SINAN¹.

A hanseníase apresenta evolução lenta, alta infectividade e baixa patogenicidade, podendo gerar incapacidades, deformidades e estigmas quando não diagnosticada ou tratada adequadamente^{2,3}.

O diagnóstico é essencialmente clínico e epidemiológico, através da anamnese, exame físico geral, dermatológico e neurológico com avaliação da

sensibilidade térmica, dolorosa e tátil e palpação de nervos periféricos, complementado pela baciloscopia^{2,1}.

Quando presente em crianças e adolescentes é importante indicador epidemiológico, de modo que o acometimento de grande número de casos em faixas etárias menores que 15 anos indica hiperendemicidade, deficiência na vigilância e controle da doença^{4,5,6}.

A hanseníase na fase infanto-juvenil pode trazer grandes impactos de ordem física, emocional e social. Esse período da vida é fundamental para a construção do ser humano e a adolescência, em especial, é considerada resultante de tudo que a precede e determinante de tudo o que ainda pode ocorrer⁷.

Trabalho realizado na Universidade Positivo, Medicina.

1 - Aluno de Medicina do 10º período de medicina da Universidade Positivo.

2 - Professora de dermatologia da Universidade Positivo, Doutora em Medicina.

Com isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) criou a “Estratégia Global para a Hanseníase 2016-2020” visando acelerar a ação rumo a um mundo sem hanseníase. O propósito dessa estratégia é a detecção precoce da hanseníase e tratamento imediato para evitar a incapacidade e reduzir a transmissão da infecção na comunidade, eliminando assim a incapacidade de grau II em novos casos entre as crianças⁸.

LITERATURA

A Hanseníase é causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), que atinge a pele, os nervos periféricos, e, ocasionalmente, outros órgãos e sistemas. Sua transmissão ocorre através de bacilos expelidos por espirro, tosse, fala e respiração de pessoa infectada, mediante contato prolongado e frequente. A doença se caracteriza por quatro formas clínicas: Indeterminada, Tuberculoide, Virchowiana e Dimorfa^{2,3,1}.

Na forma Indeterminada, a lesão inicial se apresenta como área de hipostesia definida ou não por uma lesão visível, sendo que o aparecimento de uma ou mais manchas hipopigmentadas a discretamente eritematosas, e mais secas do que a pele circunjacente, é a manifestação mais comum¹. Ela pode se desenvolver lentamente, involuir e ressurgir com características clínicas definidas ou evoluir com cura espontânea⁹.

A forma Tuberculoide apresenta-se quando mácula, como lesão hipocrômica ou eritematosa, sendo delimitada por micropápulas, e quando placa, como lesão eritematosa, ou acobreada, difusamente infiltrada, ou com tendência central ao aplainamento, e limites extremos nítidos e bem definidos. Ela é caracterizada por lesões cutâneas, com bordas pronunciadas, sendo únicas ou em pequenos números, assimetricamente distribuídas pelo tegumento. Essa forma da doença leva a danos em ramos neurais, evoluindo para hipostesia e anestesia, pele de superfície seca, hipodrótica, com diminuição ou ausência de pelos¹.

A forma clínica Virchowiana tem início insidioso e progressão lenta, envolvendo difusamente através dos anos grandes áreas do tegumento, múltiplos troncos nervosos, outros órgãos e sistemas. Ela inicia por máculas mal definidas, discretamente hipocrômicas ou eritematosas, evoluindo com acentuação do eritema e da infiltração, pápulas, nódulos e tubérculos. Ocorre acometimento múltiplo de troncos nervosos, provocando perda sensitiva e motora, atrofia muscular, paralisias e deformidades. Esta forma é mais grave e incapacitante⁹.

Na forma Dimorfa observam-se máculas, eritematosas, em pele clara, a hipocrômicas, em pele escura, que por vezes assume tonalidade acobreada, sendo comum a presença de pápulas, tubérculos, nódulos e placas; por isso essa forma clínica tanto se aproxima da forma Tuberculoide quanto da forma Virchowiana. Quando próxima do polo tuberculoide observam-se lesões mais delimitadas e de superfície seca, já quando se aproxima do polo virchowiano apresenta lesões

mais numerosas, brilhantes e com menor definição de limites⁹.

A classificação operacional da Hanseníase se baseia na quantidade de lesões cutâneas e na baciloscopia para fins de tratamento poliquimioterápico. Com isso, a OMS e o Ministério da Saúde do Brasil (MS) classificam como paucibacilares os pacientes que apresentem até cinco lesões de pele e multibacilares os pacientes com mais de cinco lesões de pele. A baciloscopia positiva classifica o caso como multibacilar, entretanto o resultado negativo não exclui o diagnóstico da doença, pois nos paucibacilares ela geralmente é negativa. A baciloscopia é fundamental em caso de dúvida na classificação operacional para a instituição de poliquimioterapia, para diagnóstico diferencial com outras doenças dermatoneurológicas e casos suspeitos de recidiva¹.

A hanseníase tem cura e o tratamento gratuito é fornecido nos serviços de atenção básica. A detecção precoce, a poliquimioterapia apropriada, a assistência multiprofissional em saúde e o exame dos conviventes são essenciais para interromper a cadeia de transmissão da doença. Diante do diagnóstico deve-se fazer a notificação obrigatória do caso, iniciar o tratamento e a supervisão periódica pela equipe de saúde para receber a medicação e acompanhar a evolução das lesões de pele, do comprometimento neural, verificando se há a presença de neurites ou de estados reacionais¹.

O Ministério da Saúde do Brasil preconiza a poliquimioterapia (PQT) recomendada pela OMS⁸. A informação sobre a classificação operacional do doente é fundamental para selecionar o esquema de tratamento adequado, sendo que para crianças a dose dos medicamentos do esquema padrão é ajustada de acordo com a idade e o peso¹.

O esquema terapêutico para paucibacilar utilizado para crianças é composto pela rifampicina e dapsona com duração de 6 doses e para multibacilar é rifampicina, dapsona e clofazimina com duração de 12 doses¹.

Embora seja curável, a hanseníase permanece como relevante problema de saúde pública, sendo o Brasil o segundo país com maior número de novos casos registrados: foram notificados 33.303 novos casos, correspondendo a 15,4% dos novos casos detectados em todo o mundo em 2011, perdendo apenas para a Índia que foi responsável por 57,8% do total¹. Entretanto, pouco se conhece sobre a situação dos casos registrados na população infanto-juvenil do Paraná.

MATERIAL

A coleta eletrônica de dados foi realizada com auxílio da Coordenação Estadual do Programa de Controle da Hanseníase da Secretaria Estadual de Saúde do Paraná (SESA/PR) a partir de fichas padronizadas e individualizadas do banco de dados do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), que é um sistema de informações de registro contínuo de dados sobre doenças e agravos de notificação compulsória

da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

Os critérios de inclusão foram ter a ficha de notificação obrigatória preenchida no Paraná entre o ano de 2007 a 2015. Os critérios de exclusão foram idade acima de 15 anos, ter a ficha de notificação não preenchida ou não preenchida corretamente, impossibilitando a análise.

O projeto foi previamente submetido e aprovado pelo comitê de ética institucional (CEP-UP 1.585.046) e pelo SESA/PR, obedecendo a Resolução do Conselho Nacional de Saúde CNS nº 466/2012.

MÉTOD

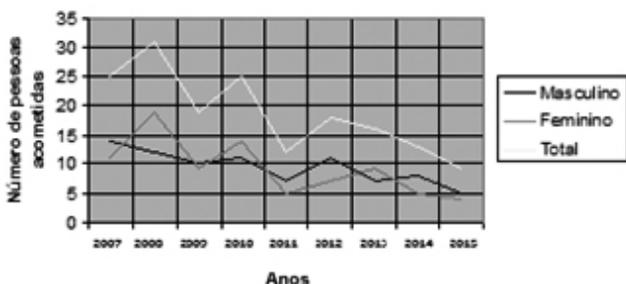
Estudo epidemiológico retrospectivo de análise de dados descritiva de série histórica de casos em indivíduos menores de 15 anos de idade notificados por Hanseníase no Estado do Paraná no período compreendido entre janeiro de 2007 e dezembro de 2015.

Foram analisadas as seguintes variáveis: incidência temporal, sexo, idade de diagnóstico, raça, escolaridade, modo de detecção, modo de entrada, baciloscopia, forma clínica, classe operacional, número de nervos afetados, grau de incapacidade física no momento do diagnóstico e da alta, contatos intradomiciliares, tratamento e tipo de saída.

RESULTADOS

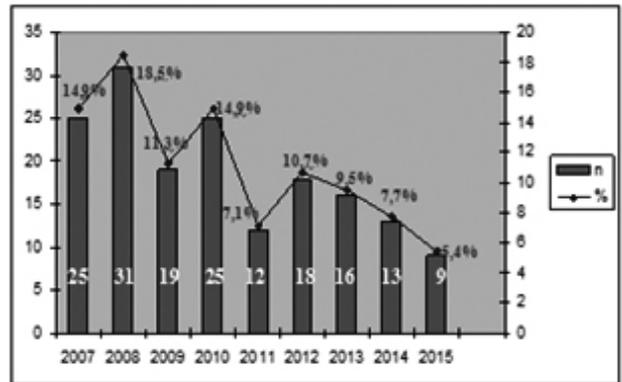
A amostra foi composta por 168 pacientes menores que 15 anos, com 85 (50,6%) casos do sexo feminino e 83 (49,4%) casos do sexo masculino que apresentaram o diagnóstico de hanseníase entre 2007 e 2015. Nesse intervalo houve variações quando ao predomínio do sexo mais acometido a cada ano, porém, notou-se predomínio do acometimento do sexo feminino – Gráfico 1. Detectou-se decréscimo das notificações nesse período (2007-2015), sendo a maior incidência registrada no ano de 2008 (31 casos, 18,5%) e a menor no ano de 2015 (9 casos, 5,4%) – Gráfico 2. O gráfico abaixo correlaciona o número de casos notificados de hanseníase entre indivíduos menores de 15 anos a cada ano respectivamente e as suas porcentagens.

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE HANSENIASE CONFORME O SEXO NO INTERVALO DE 2007 A 2015.



FONTE: O AUTOR.

GRÁFICO 2 – NÚMERO DE CASOS NOTIFICADOS ENTRE INDIVÍDUOS COM IDADE ATÉ 15 ANOS POR ANO E SUAS PORCENTAGENS.



FONTE: O AUTOR. N = NÚMERO DE CASOS NOTIFICADOS ENTRE INDIVÍDUOS COM IDADE ATÉ 15 ANOS; % = PORCENTAGEM.

Dentro do grupo amostral 70,8% (119 casos) apresentaram idade de diagnóstico compreendida entre 10 e 14,9 anos, apresentando prevalência dentro dessa faixa etária em comparação a 25% (42 casos) entre 5 e 9,9 anos e 4,2% (7 casos) abaixo de 5 anos. A média de idade no diagnóstico foi de 11,1 anos, com um mínimo de 2,2 anos, máximo de 14,9 anos e desvio padrão de 3,0 - Tabela 1.

TABELA 1 – DISTRIBUIÇÃO DA IDADE DO DIAGNÓSTICO DE HANSENIASE INFANTO-JUVENIL NO PARANÁ, 2007-2015.

Idade (anos)	Ano								
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
< 5	1	4	5,3	1	4		4		
5 a 9,9	3	8	5	6	3	8	6	2	1
10 a 14,9	12	25,8	26,3	24	25	44,4	37,5	15,4	11,1
Total	25	31	19	25	12	18	16	13	9

FONTE: O AUTOR.

A etnia mais afetada dentro dessa população foi a de raça branca com 116 casos, o que equivale a 69,1% da amostra. Pacientes com a raça preta totalizaram 6,6%, parda 21,4%, indígena 1,8% e 1,2% a etnia foi ignorada (2 pacientes).

Quanto à escolaridade, a maioria dos casos foi detectada em indivíduos que estudavam entre a 5ª a 8ª séries do ensino fundamental incompleto, apresentando prevalência de 41,6% dos casos. Por outro lado, houve predomínio geral de ensino fundamental incompleto, totalizando 75,3% dos casos notificados. Cerca de 3% (5 casos) dos casos notificados apresentavam ensino fundamental completo, 3,6% (6 casos) apresentavam ensino médio incompleto, 0,6% (1 caso) apresentava ensino médio completo. Foram ignorados 29 pacientes (17,5%) devido as idades incompatíveis com idade escolar e/ou falta de preenchimento de dados.

Os casos novos foram avaliados através de encaminhamento (47,7%), demanda espontânea (17,6%), exame de contatos (31,4%) e outros modos não especificados (3,3%) – Tabela 2.

TABELA 2 – DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE HANSENIASE INFANTO-JUVENIL NO PARANÁ POR SEXO E MODO DE DETECÇÃO DE CASO NOVO, 2007-2015.

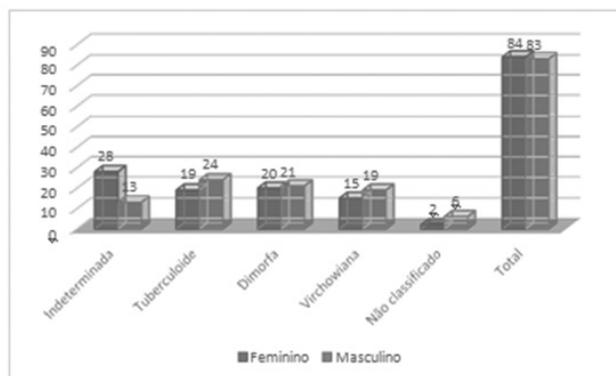
Modo de detecção de caso novo	N	%
Encaminhamento	73	47,7
Demanda espontânea	27	17,6
Exame de contatos	48	31,4
Outros modos não especificados	5	3,3
Total	153	100

FONTE: O AUTOR.

Somado a isso, houve ainda uma recidiva, 14 transferências (incluindo transferências do mesmo município, de outro município que fica dentro da mesma Unidade Federativa – Estado do Paraná - e de outro Estado) e 4 outros modos de ingresso. Não foram observadas transferências de outro país.

Entre as formas clínicas analisadas, houve predomínio da forma Indeterminada no sexo feminino (28 casos notificados – 33,3%) e da forma Tuberculoide no sexo masculino (24 casos notificados – 28,9%). Em geral, predominou a forma Tuberculoide, com 43 casos notificados (27% do total), sendo seguido pelas formas Indeterminada (25,8%), Dimorfa (25,8%) e Virchowiana (21,4%). Esta análise foi realizada excluindo-se os casos que não classificaram a forma clínica da doença (9 casos), o que corresponde a 5,35% do tamanho da amostra – Gráfico 3. As classes operacionais paucibacilar e multibacilar não apresentaram discordância significativa, com prevalência de 53,6% (90 casos) e 46,4% (78 casos), respectivamente.

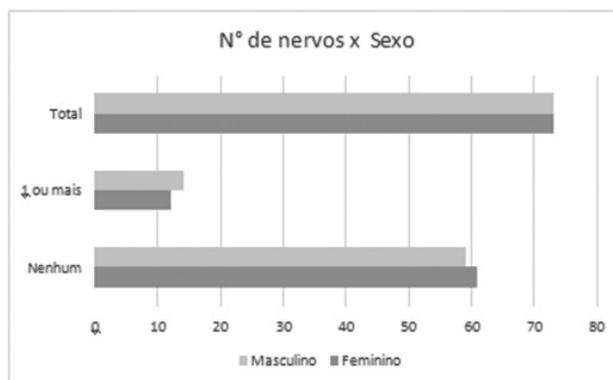
GRÁFICO 3 – FORMA CLÍNICA NOS CASOS NOTIFICADOS EM HANSENIASE INFANTO-JUVENIL NO ESTADO DO PARANÁ-BRASIL POR SEXO, 2007-2015.



FONTE: O AUTOR.

Quanto ao sexo e o número de nervos acometidos foi observado que 83,6% das pacientes femininas (61 casos) e 80,8% dos masculinos (59 casos), não tiveram nervos afetados, e que em ambos os sexos menos de 20% da amostra teve pelo menos um nervo afetado – Gráfico 4.

GRÁFICO 4 – RELAÇÃO DA QUANTIDADE DE NERVOS AFETADOS EM CADA SEXO NOS CASOS DE HANSENIASE INFANTO-JUVENIL NO PARANÁ, 2007-2015.



FONTE: O AUTOR.

Quando avaliado o número de nervos afetados pela faixa etária, ocorreu o predomínio de nenhum nervo afetado – Tabela 3.

TABELA 3 – RELAÇÃO ENTRE A FAIXA ETÁRIA E O NÚMERO DE NERVOS AFETADOS NOS CASOS DE HANSENIASE INFANTO-JUVENIL NO PARANÁ, 2007-2015.

Nervo afetado	FAIXA ETÁRIA		
	<5	5 a 9,9	10 a 14,9
Nenhum	6	33	81
	85,7%	89,2%	79,4%
Pelo menos 1	1	4	21
	14,3%	10,8%	20,6%
Total	7	37	102

FONTE: O AUTOR. (P=0,398 – TESTE DE QUI-QUADRADO, P<0,05)

No momento do diagnóstico foi avaliado o grau de incapacidade física em 161 casos. Destes, cerca de 87% (140 casos) apresentaram grau zero, 11,8% (19 casos) grau I e 1,2% (2 casos) grau II. Desta forma, este parâmetro não pode ser avaliado em 7 pacientes. Na alta, por sua vez, também foi avaliado o grau de incapacidade física no momento da cura em 131 casos, sendo 116 casos (88,5%) grau zero, 13 casos (9,9%) grau I e 2 casos (1,5%) grau II.

O grau de incapacidade física entre a faixa etária (<10 anos ou idade entre 10 e 14,9 anos) foi significativo (p=0,039) no momento do diagnóstico, porém não

diferiu ($p=0,776$) no momento da alta com a faixa etária (<10 anos ou idade entre 10 e 14,9 anos) – Tabela 4.

TABELA 4 – ASSOCIAÇÃO ENTRE FAIXA ETÁRIA E GRAU DE INCAPACIDADE FÍSICA DOS CASOS DE HANSENIASE INFANTO-JUVENIL NO PARANÁ NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO E DA ALTA, 2007-2015

	Faixa etária	Grau zero	Grau I ou II	Total
Incapacidade física no momento do diagnóstico	< 10 anos	45 (95,7%)	2 (4,3%)	47 (100%)
	10 a 14,9 anos	95 (83,3%)	19 (16,7%)	114 (100%)
Incapacidade física no momento da alta	<10 anos	37 (88,1%)	5 (11,9%)	42 (100%)
	10 a 14,9 anos	84 (89,4%)	10 (10,6%)	94 (100%)

FONTE: O AUTOR. INCAPACIDADE FÍSICA NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO: VALOR DE $P = 0,039$ (TESTE EXATO DE FISHER, $P<0,05$). INCAPACIDADE FÍSICA NO MOMENTO DA ALTA: VALOR DE $P = 0,776$ (TESTE EXATO DE FISHER, $P<0,05$).

Do total de casos analisados, 40 (26,0%) apresentaram baciloscopia positiva, 82 (53,2%) baciloscopia negativa e 32 (20,8%) pacientes não realizaram a baciloscopia, totalizando 154 fichas, sendo que 14 delas não tiveram o campo da baciloscopia preenchida.

Houve grande variação com relação ao número de contatos intradomiciliares registrados, sendo que 10 indivíduos não possuíram contatos registrados (6%), 54 indivíduos apresentavam 1 ou 2 contatos intradomiciliares (32,1%), 67 indivíduos apresentam 3 ou 4 contatos (39,9%), 22 apresentaram 5 ou 6 contatos registrados (13,1%), 11 apresentaram 7 ou 8 (6,5%) e 4 apresentaram 9 ou mais contatos registrados (2,4%). A relação do sexo pelo número de contatos não apresentou uma diferença significativa – Tabela 5. No sexo feminino 32,9% registraram 1 ou 2 contatos, e 43,5%, 3 ou 4. Já no sexo masculino 31,3% apresentaram 1 ou 2 contatos e 36,1%, 3 ou 4.

TABELA 5 – RELAÇÃO ENTRE O SEXO DOS CASOS DE HANSENIASE INFANTO-JUVENIL NO PARANÁ PELO NÚMERO DE CONTATOS INTRADOMICILIARES REGISTRADOS, 2007-2015.

Número de contatos registrados	Sexo	
	Feminino	Masculino
0	6 (7,1%)	4 (4,8%)
1 ou 2	28 (32,9%)	26 (31,3%)
3 ou 4	37 (43,5%)	30 (36,1%)
5 ou 6	9 (10,6%)	13 (15,7%)
7 ou 8	4 (4,7%)	7 (8,4%)
9 ou 10	1 (1,2%)	3 (3,6%)
Total	85	83

FONTE: O AUTOR. ($P=0,589$, PELA HIPÓTESE NULA DE INDEPENDÊNCIA ENTRE SEXO E NÚMERO DE CONTATOS, VERSUS A HIPÓTESE ALTERNATIVA DE DEPENDÊNCIA)

O tratamento inicial realizado foi por poliquimioterapia em classe operacional paucibacilar por 6 meses (PQT/PB/6) em 51,8% dos casos e poliquimioterapia em multibacilar por 12 meses (PQT/MB/12) em 47%.

Por fim, foi avaliado o tipo de saída do paciente, sendo analisados 157 casos, dos quais 145 (92,4%) obtiveram a cura, 6 (3,8%) se transferiram para outro município ou estado, 2 (1,3%) abandonaram o tratamento e 4 (2,5%) tiveram erro no diagnóstico.

DISCUSSÃO

No Brasil, a distribuição de casos em menores de 15 anos em 2008 indicou notificação de crianças em 798 (14,3%) municípios do país. No mesmo ano, foram diagnosticados 2.913 casos entre menores de 15 anos, o que correspondeu a um coeficiente de detecção de 5,89/100 mil habitantes nessa faixa etária. Já entre os anos de 1990 e 2008, o coeficiente de detecção variou entre 20,0/100 mil habitantes em 1990 e 29,4/100 mil habitantes em 2003, apresentando prevalência extremamente alta¹⁰.

Tem-se como meta coeficiente de prevalência menor do que um caso para cada 10 mil habitantes, contudo essa doença ainda é um problema de saúde pública, mesmo com o empenho de instituições internacionais como a Organização Mundial da Saúde para erradicá-la⁸.

No período de 2007 a 2015 foram notificados no Estado do Paraná 11.056 casos de Hanseníase no SINAN, sendo 4.612 casos pertencentes ao sexo feminino

(41,7%) e 6.444 casos do sexo masculino (58,3%). Deste total houve 168 (1,51%) com a faixa etária de menores de 15 anos de idade, onde foi observada uma prevalência de 85 (50,6%) casos do sexo feminino e 83 (49,4%) casos do sexo masculino, o que difere minimamente da prevalência encontrada nesta mesma faixa etária em estudo realizado em Minas Gerais onde em um período de 8 anos onde encontraram 50,9% no sexo masculino e 49,4% dos casos no sexo feminino¹¹.

No Ceará em 2008 detectaram variação de 21 a 58,8 casos no sexo feminino e de 23 a 60,9 casos no sexo masculino diagnosticados por ano. Por outro lado, neste estudo foi encontrada uma variação de 38,7 a 61,5 casos entre o sexo feminino e 9 a 31 casos diagnosticados por ano entre o sexo masculino, o que também estabelece uma relação de diferentes proporcionalidades entre os sexos, com predomínio feminino¹².

A hanseníase pode acometer todas as faixas etárias, porém a doença na infância é rara, principalmente em menores de 5 anos, devido ao período de incubação ter em média 5 a 7 anos. Entretanto, em países endêmicos, o contato precoce com bacilíferos expõe a população infantil, observando-se a doença em crianças de 3 a 5 anos, sendo excepcional abaixo dessa idade, especialmente a forma clínica virchowiana⁴, o que corrobora com a menor prevalência encontrada neste estudo dentro desta faixa etária (Tabela 1). A prioridade do Programa Nacional de Controle da Hanseníase (PNCH) é reduzir o número de casos de hanseníase em menores de 15 anos, tendo em vista que o acometimento de crianças dentro da faixa etária de zero a cinco anos indica alta endemicidade, carência de informações sobre os aspectos da doença nestas idades e falta de ações de educação em saúde que sejam efetivas^{4,6}.

Em crianças que se encontram entre as faixas etárias menores o diagnóstico da hanseníase exige exame criterioso, tendo em vista a dificuldade da aplicação e da interpretação dos testes de sensibilidade¹.

Quanto à raça, os achados do presente estudo diferem daqueles encontrados no Distrito Federal entre 2003- 2012¹³, onde prevaleceram casos na raça parda (40,5%). A prevalência da raça branca (69,1%) nesta série de casos se explica pela colonização europeia da região sul do país.

No mesmo estudo no Distrito Federal¹³, ao que diz respeito à escolaridade, apresentou predomínio em indivíduos que estudavam de 4 a 8 anos (47,4%). Comparando com o presente estudo, a maioria dos casos foram detectados em indivíduos que estudavam entre a 5ª a 8ª séries do ensino fundamental incompleto, apresentando prevalência de 41,6% dos casos. Por outro lado, houve predomínio geral de ensino fundamental incompleto, totalizando 75,3% dos casos notificados. Cerca de 3% (5 casos) dos casos notificados apresentavam ensino fundamental completo, 3,6% (6 casos) apresentavam ensino médio incompleto, 0,6% (1 caso) apresentava ensino médio completo.

Neste estudo foi detectado que a maior parte dos

casos chegaram por encaminhamentos (47,7%) em seguida da demanda espontânea (17,3%), enquanto que em Manaus entre 1998-2005, observou-se que a demanda espontânea foi predominante (64,3%)¹⁴.

No presente estudo, o principal modo de entrada, 47,7% dos casos, se deu por encaminhamento, o segundo por exame de contato (31,4%) e o terceiro por demanda espontânea (17,6%). Nos estudos no Ceará encontrou-se como principal modo de entrada o encaminhamento (75%), em segundo a demanda espontânea (13,7%) e em terceiro o exame de contato (8,8%)¹². Já nos estudos em Manaus¹⁴, o principal modo de entrada foi por demanda espontânea (64,3%), o segundo por encaminhamento (14,1%) e o terceiro por exame de contato (12,7%).

Com relação à baciloscopia em Manaus detectaram 15% positivas, 66,7% negativas e 18,3% não realizadas, e no presente estudo detectou-se 26% positivas, 53,2% negativas e 20,8% não realizadas¹⁴.

Na Bahia entre 2007-2011 maior frequência de hanseníase na população feminina (51,7%), na faixa etária de 10-14 anos (59,3%) e predomínio da forma clínica tuberculoide (44,1%)¹⁵, que é característica em pessoas que apresentam resistência ao *M. leprae*, mas sofrem contatos sucessivos¹⁶, sendo esses achados similares ao presente estudo.

Com relação à classificação operacional, predominaram casos paucibacilares (53,6%), assim como em outros trabalhos^{11,14,17}, onde representaram, respectivamente, 76,7%, 70,7% e 60,5% dos casos. Já no estudo realizado em Paracatu predominou multibacilares (56%)⁵.

Em relação ao estágio mais grave e debilitante da hanseníase que é a forma clínica virchowiana, houve uma incidência de 21,4%, sendo este dado preocupante, uma vez que essa é uma doença que traz consequência físicas, emocionais e sociais.

Quanto a porcentagem dos casos com grau de incapacidade física ultrapassa 10%, é considerada alta; entre 5 e 10%, média; e abaixo de 5%, baixa¹¹. Sendo assim, o grau de incapacidade física encontrado neste estudo foi considerado alto assim como no estudo de Paracatu¹⁸, em que 22% dos casos foram diagnosticados com incapacidade física no momento do diagnóstico e 13,3% no momento da alta. No presente estudo cerca de 13% dos pacientes diagnosticados apresentaram algum grau de incapacidade física no momento do diagnóstico e 11% no momento da alta. Esses dados diferem também do estudo realizado em Manaus¹⁴, em que apenas 6% apresentaram incapacidade física no momento do diagnóstico e 6,3% no momento da cura, sendo assim considerado médio.

Demonstrando a importância do diagnóstico, estudos como o de Pires *et al*¹⁸, descrevem relato de dois casos de hanseníase em menores de 15 anos, sendo um diagnosticado precocemente por meio do exame de contatos intradomiciliares (pai com hanseníase dimorfa e mãe com hanseníase virchowiana) e o outro diag-

nosticado por demanda espontânea¹⁸. Por meio desses casos foi possível ressaltar que o maior tempo para a realização do diagnóstico ocasiona sequelas e deformidades, e dessa forma, a busca dos contatos é essencial para o diagnóstico precoce da doença na infância, fase em que os sinais clínicos podem ser difíceis de serem identificados e em que há grande variedade de formas de apresentação da doença. Por essa razão, podemos ressaltar que neste estudo, cerca de 48 pacientes (31,4%) foram detectados através de exames de contatos e que 27 pacientes (17,6%) foram diagnosticados conforme a demanda espontânea. Um fator limitante para a avaliação de detecção de casos novos foi a falta de preenchimento de alguns dados, tendo em vista que o total de pacientes que compõem essa análise é de 153, e não 168 (tamanho da amostra original).

Dentro do estudo de Imbiriba *et al*⁴, foi possível observar o tratamento dos casos novos, totalizando 99,4% dos pacientes que iniciaram o esquema poliquimioterápico preconizado pela OMS. E neste estudo, observou-se que em 51,8% dos paucibacilares foi iniciado o esquema de poliquimioterapia em 6 doses, e de poliquimioterapia com 12 doses em 47% dos pacientes multibacilares.

Quanto ao tipo de saída em Manaus entre 1998-2005¹⁴, 87,8% dos pacientes obtiveram cura, 3,6% tiveram saída administrativa, 6,1% foram transferidos e 2,5% dos casos não foram informados, tendo sido a cura e transferências semelhantes ao encontrado no Paraná entre 2007-2015. No presente estudo 92,4% foram curados, 3,8% foram transferidos, 1,3% abandonaram o tratamento, e 2,5% tiveram alta por erro diagnóstico provavelmente porque no acompanhamento a suspeita não foi confirmada.

Quanto à incapacidade física no momento do diagnóstico foi detectado grau 0 em 140 pacientes dos 161 avaliados para este fator, o que significa nenhum problema com os olhos, mãos e pés devido à hanseníase. No momento da alta de 131 pacientes avaliados, 116 se mantiveram com grau de incapacidade grau 0. Em concordância com Freitas *et al*⁶, o diagnóstico na fase inicial da hanseníase é relevante para evitar sequelas e controlar a endemia.

Do total da amostra (168 casos) verificou-se que 98,8% dos casos foi adequadamente tratado em relação a sua classe operacional, e que ao analisar o desfecho de 157 pacientes, 92,4% tiveram saída com cura da doença demonstrando boa eficácia das medidas tomadas para o acompanhamento e tratamento da doença.

Entre as limitações do estudo está sua vinculação a qualidade e pertinência das informações disponíveis no banco de dados. Contudo, o trabalho contribuiu para o melhor conhecimento do processo de saúde-doença, prevenção e vigilância em hanseníase.

CONCLUSÃO

O perfil predominante de hanseníase infanto-ju-

venil encontrado nessa amostra foi de casos femininos com 85 casos (50,6%), faixa etária predominante com 119 casos entre 10-14,9 anos, raça branca, o que pode estar relacionado com as características da colonização da região, e com prevalência aumentada no ensino fundamental incompleto.

Em relação ao modo de detecção da hanseníase observou-se que a maior parte foi por encaminhamentos (47,7%) seguida do exame de contatos (31,4%), ou seja, pessoas que foram examinadas por estarem expostas a um paciente bacilífero.

Quanto as características da doença as formas clínicas predominantes foram a indeterminada no sexo feminino (33,3% dos casos) e da forma tuberculoide (28,9% dos casos) no sexo masculino, com um predomínio geral dos casos notificados na forma clínica tuberculoide com 43 casos. Em relação ao estágio mais grave e debilitante da hanseníase, a forma clínica virchowiana, teve uma incidência de 21,4% o que é preocupante, uma vez que essa é uma doença que traz consequência físicas, emocionais e sociais.

Positivamente, houve um decréscimo temporal dos casos entre 2007 e 2015, sendo a maior incidência de notificação em 2008 no sexo feminino e em 2012 no sexo masculino.

Referente ao número de nervos afetados pode-se concluir que quando esta variável é analisada por faixa etária, há predomínio de nenhum nervo afetado. Quanto a incapacidade física no momento do diagnóstico foi-se observado que em 140 pacientes dos 161 avaliados para este fator, o grau foi 0, o que significava nenhum problema com os olhos, mãos e pés devido à hanseníase. No momento da alta de 131 pacientes avaliados, 116 se mantiveram com grau de incapacidade grau 0.

Do total da amostra (168 casos) verificou-se que 98,8% dos casos foi adequadamente tratado em relação a sua classe operacional, e que ao analisar o desfecho de 157 pacientes, 92,4% tiveram um tipo de saída com cura da doença demonstrando uma boa eficácia das medidas tomadas para o acompanhamento e tratamento da doença no estado.

Contudo, pode-se concluir que ainda existe transmissão ativa da doença na região, o que é corroborado pelo seu aparecimento na faixa etária infantil. Portanto, ainda que existam medidas de vigilância nacionais, faz-se necessária a capacitação contínua dos profissionais de saúde para identificarem e notificarem a hanseníase de forma compulsória, realizarem tratamento continuado, avaliação de incapacidade na cura, exames de contato e conscientização da população sobre a gravidade da doença.

Ainda há muito o que se fazer para eliminar a hanseníase no estado do Paraná e do Brasil, porém com o empenho dos órgãos públicos e dos profissionais de saúde em erradicar esta doença que traz tanto estigma aos acometidos, esta missão não é impossível.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à nossa orientadora Kátia Sheylla Malta Purim por toda a sua dedicação em nos ajudar em nosso trabalho, assim como por sua determinação e orientação de excelência, e também por ter nos ajudado com o tema e pela busca ativa de apoio de órgãos públicos pela coleta de dados. Agradecemos também a nossa estatística Márcia Olandoski, e as enfermeiras Andrea Carmem Mattos, Jaqueline Finau e Jelly Christine Rigoni, que nos ajudaram a conseguir os dados da Secretaria de

Saúde do Estado do Paraná (SESA-PR) e a interpretá-los.

Nosso agradecimento também à equipe do Conclave Científico dos Acadêmicos de Medicina (CONCIAM 2017) pelo apoio à produção científica e mérito aos premiados, tendo em vista que sem o evento não estaríamos aqui.

O nosso muito obrigada também aos nossos familiares e cônjuges pela confiança no nosso potencial e por todo apoio.

Gil I, Martinelli GB, Panizzi LNG, Purim KSM. Epidemiological analysis of notified hanseniasis cases in under 15 years of age between 2007-2015: retrospective study in the state of Paraná-Brazil. *Rev. Méd. Paraná, Curitiba*, 2017;75(2):17-24.

ABSTRACT - Objective: To analyze the epidemiological profile of the reported cases of leprosy in Paraná in children under 15 years of age, between 2007 and 2015. Materials and Methods: A retrospective descriptive study using descriptive statistics from the National Institute of Public Health Information System (SINAN) reported between January 2007 and December 2015. Results: A sample comprised of 168 patients from a historical series from 2007-2015 with a mean age of 11 years, predominantly female, Caucasian, tuberculoid clinical form, and paucibacillary operational classification. Negative bacilloscopy in 53.2% of cases and not performed in 20.8%. The degree of physical disability at the time of diagnosis was significant ($p = 0.039$) without differing on discharge ($p = 0.766$). Most patients (92.4%) were cured. Conclusion: There was a decline in the reporting of leprosy in patients younger than 15 years. However, there is still a need for more investments for better awareness, surveillance, control and elimination of the disease.

KEYWORDS - Leprosy, Leprosy, Mycobacteriosis, Mycobacterium leprae, Epidemiology, Notified Cases.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico operacional [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016. [acesso em 2017 nov 02]. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/DiretrizesdoManualTecnicoOperacionaldeHansenase.pdf>
2. Grossi Araújo M. Hanseníase no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(3):373-82.
3. Melão S, de Oliveira Blanco LF, Mounzer N, Veronezi CCD, de Simões PWTA. Perfil epidemiológico dos pacientes com hanseníase no extremo sul de santa catarina, no período de 2001 a 2007. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(1):79-84.
4. Amador MPSC, Barros VRS, Albuquerque PJB, Buna MIF, Campos JM. Childhood leprosy in the Curionópolis district - southeastern Pará state - a case report. *Rio de Janeiro: Hansen Int* [Internet]. 2001;26(2):121-125 [acesso em 2017 nov 02]. Disponível em: http://www.ils.br/revista/detalhe_artigo.php?id=10607#
5. Ferreira IN, Alvarez RRA. Hanseníase em menores de quinze anos no município de Paracatu, MG (1994 a 2001). *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2005;8(1):41-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2005000100006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
6. Freitas BHBM, Cortela DCB, Ferreira SMB. Tendência da hanseníase em menores de 15 anos em Mato Grosso (Brasil), 2001-2013. São Paulo: Rev Saúde Pública [Internet]. 2017;51(28):1-10 [acesso em 2017 nov 03]. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v51/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872017051006884.pdf
7. Ponte KMA, Neto FRGX. Hanseníase: a realidade do ser adolescente. Brasília: Rev Bras Enfermagem [Internet]. 2005;58(3) [acesso em 2017 nov 02]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672005000300008
8. World Health Organization. Estratégia mundial de eliminação da lepra 2016-2020: Acelerar a ação para um mundo sem lepra [Internet]. [acesso em 2017 nov 02]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208824/8/9789290225201-Portuguese.pdf>
9. Souza CS. Hanseníase: forma clínicas e diagnóstico diferencial. Ribeirão Preto: Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto [Internet]. 1997;30:325-334. [acesso em 2017 nov 02]. Disponível em: http://revista.fmrp.usp.br/1997/vol30n3/hansenase_formas_clinicas_diagnostico_diferencial.pdf
10. Cortés SL, Rodríguez G. Leprosy in children: Association between clinical and pathological aspects. *J Trop Pediatr*. 2004;50(1):12-5.
11. Carlos F, Lana F, Amaral EP, Lanza FM, Lima PL, Cláudia A, et al. Hanseníase em menores de 15 anos no Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, Brasil. *Rev Bras Enferm*. 2007;60(6):696-700.
12. Alencar CHM de, Barbosa JC, Ramos Júnior AN, Alencar M de JF de, Pontes RJS, Castro CGJ de, et al. Hanseníase no município de Fortaleza, CE, Brasil: aspectos epidemiológicos e operacionais em menores de 15 anos (1995-2006). *Rev bras enferm* [Internet]. 2008;61(spe):694-700. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672008000700007
13. Santiago MSAS, Adjuto RNP, Evangelista MSN. Perfil epidemiológico da hanseníase em menores de 15 anos de idade, Distrito Federal (Brasil), 2003 a 2012 [Trabalho de Conclusão de Curso] [Internet]. Brasília (DF): Universidade Católica de Brasília; 2013. [acesso em 2017 set 19]. Disponível em: <https://repositorio.ucb.br/jspui/bitstream/10869/5103/1/Maria%20do%20Socorro%20Amorim%20Soares%20Santiago%20e%20Raphael%20Neiva%20Pra%20A7a%20Adjuto.pdf>
14. Imbiriba EB, Hurtado-Guerrero JC, Garnelo L, Levino A, da Graça Cunha M, Pedrosa V. Perfil epidemiológico da hanseníase em menores de quinze anos de idade, Manaus (AM), 1998-2005. *Rev Saude Publica*. 2008;42(6):1021-6.
15. Santos SD. Hanseníase em menores de 15 anos em Salvador - Bahia [dissertação] [Internet]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2013. [acesso em 2017 out 25]. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/ri/16343/1/DISSERTA%C3%87%83O%20SELTON%20DINIZ.2014.pdf>
16. Moura LTR de, Fernandes TRM de O, Bastos LDM, Luna ICF, Machado LB. Hanseníase em menores de 15 anos na cidade de Juazeiro-BA. *Hansen Int*. 2013;37(1):45-50.
17. Flach DMAM, Andrade M, Valle CLP, Pimentel MIF, Mello KT. Análise da série histórica do período de 2001 a 2009 dos casos de hanseníase em menores de 15 anos, no estado do RJ. *Rio de Janeiro: Hansen Int* [Internet]. 2010;35(1):13-20 [acesso em 2017 set 19]. Disponível em: http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S198251612010000100002&lng=pt&nrm=iso
18. Pires CAA, Malcher CMSR, Abreu JMC, de Albuquerque TG, Corrêa IRS, Daxbacher ELR. Hanseníase em menores de 15 anos: A importância do exame de contato. *Rev Paul Pediatr*. 2012;30(2):292-5

INDUÇÃO DE DISLIPIDEMIA EM RATOS WISTAR E COMPARAÇÃO DO TRATAMENTO COM SINVASTATINA E QUERCETINA.

DYSLIPIDEMIA INDUCTION IN WISTAR RATS WITH COMPARISON OF TREATMENT WITH SINVASTATIN AND QUERCETIN.

Rafael Koerich **RAMOS**¹, Marina Bertuol **MESQUITA**¹, Mariana Carolina Cunha **MACHOSKI**¹, Nabil Muhd Khalil **MUSA**¹, Kárita Cláudia **LIDANI**², Beatriz **ESSENFELDER**³, Camila Moraes **MARQUES**⁴, Luiz Fernando **KUBRUSLY**⁵.

Rev. Méd. Paraná/1453

Ramos RK, Mesquita MB, Machoski MCC, Musa NMK, Lidani KC, Essenfelder B, Marques CM, Kubrusly LF. Indução de dislipidemia em ratos Wistar e comparação do tratamento com Sinvastatina e Quercetina. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):25-33.

RESUMO - A Dislipidemia causa diversas doenças cardiovasculares e metabólicas, e as estatinas são seu tratamento padrão. Alternativas para o tratamento têm sido estudadas para reduzir efeitos colaterais. O flavonoide quercetina mostrou um potencial efeito antioxidante e redutor de colesterol. Objetivou-se analisar a diferença entre o tratamento atual com sinvastatina e outro com quercetina. 25 ratos Wistar foram divididos em 5 grupos: G1 com dieta padrão; G2 recebendo dieta hiperlipídica (DH); G3 DH e 10mg/Kg de sinvastatina; G4 DH e 2mg/Kg de quercetina após 10 dias da dieta; G5 DH e 2mg/Kg de quercetina desde o início. Todos foram mantidos por 90 dias até eutanásia, quando coletou-se tecidos e sangue para análise. Encontrou-se uma maior proporção de diabetes (GLI > 6mmol/dl) no G2 quando comparado ao G3 e G5. Além da glicemia, G2 teve maiores valores de triglicérides e do índice TG-HDL, porém não apresentaram diferença significativa entre os demais.

DESCRITORES - Dislipidemias, Sinvastatina, Quercetina, Flavonoides.

INTRODUÇÃO

A dislipidemia é um distúrbio dos níveis lipídicos na corrente sanguínea, e que podem ser avaliados através de exames de análise bioquímica por um aumento no nível plasmático de triglicérides, colesterol, ambos ou por uma diminuição de lipoproteínas de baixa densidade (HDL). As dislipidemias são classificadas em primárias e secundárias, sendo que as primárias podem ser classificadas genotipicamente e fenotipicamente através de análises bioquímicas. Já as dislipidemias secundárias, que são mais interessantes para este estudo, possuem diversos fatores que contribuem para a doença, como: a ingestão excessiva de colesterol, gordura saturada e gordura trans; sedentarismo; resistência à insulina; etilismo; diabetes melitus e outras doenças metabólicas.¹

Esse distúrbio está relacionado ao surgimento e agravamento de diversas doenças, em especial doenças cardiovasculares. Dentro das doenças cardiovasculares a aterosclerose chama muito a atenção como uma grave consequência das dislipidemias, e também está relacionada a estratificação do risco dos pacientes. A doença arterial coronariana é a principal causa de morte no Brasil e o aumento do colesterol pode ser considerado como o principal fator de risco modificável relacionado a essa doença. Portanto a redução do colesterol é logicamente uma das formas mais objetivas de reduzir as consequências das doenças vasculares, seja através de mudanças alimentares e de hábito de vida, ou através de fármacos².

A lovastatina, o primeiro inibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase

Trabalho Realizado no Instituto de Pesquisas Médicas.

1 - Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, Brasil.

2 - Laboratório de Imunobiologia Humana do HC-UFPR, Curitiba, Brasil.

3 - Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Brasil

4 - Laboratório de Metabolismo Celular e do Núcleo de Investigação Experimental em Saúde do Centro Universitário Autônomo do Brasil (UniBrasil), Curitiba, Brasil.

5 - Hospital Vita e Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, Brasil.

introduzido em 1987, permitiu o desenvolvimento de compostos similares, e assim a estatina tornou-se uma das classes terapêuticas mais utilizadas atualmente³. É eficaz em reduzir o LDL-colesterol e na prevenção de eventos isquêmicos coronários e cerebrais, além de possuir propriedades anti-inflamatórias⁴ comprovadas em diversos estudos.

A sinvastatina (cujo mecanismo de ação consiste em inibir a hidroximetilglutaril-CoA redutase, enzima que participa da síntese do colesterol endógeno) é umas das estatinas utilizadas como primeira linha para redução colesterol LDL, apresentando redução em média de 15 a 55% de colesterol LDL em adultos. Entretanto, mesmo as estatinas tendo efetividade comprovada, elas apresentam diversas reações adversas desagradáveis aos pacientes⁵, que incluem o aparecimento de rhabdomiólise, bem como tem um uso restrito para gestantes^{6,7,8}. Existem diversos artigos que buscam soluções para reduzir esses eventos⁹ e alertar possíveis efeitos que, por sua vez, possam ainda ser desconhecidos¹⁰.

O efeito colateral mais comum com o uso de estatina são as miopatias de músculo esquelético. Chung *et al.* (2016) demonstraram que o exercício físico não exacerba a miopatia em pacientes que utilizam estatinas, porém o uso da medicação, segundo o estudo, dificulta a resposta adaptativa positiva do músculo ao treinamento¹¹. Além do dano muscular, dados de pesquisas recentes têm demonstrado uma relação do uso de estatinas ao aparecimento de diabetes após o tratamento (NODM), indicando uma possível indução de diabetes pela droga. Um estudo retrospectivo realizado na Coreia identificou que a incidência de NODM ou *new-onset diabetes melitus* foi significativamente maior nos pacientes que faziam tratamento da dislipidemia com estatinas do que no grupo que não a utilizava. Sexo masculino, hipertensão e uso de tiazídicos demonstrou um maior risco para o aparecimento de NODM¹².

Um relato de alguns casos realizado com médicos que faziam o uso de diferentes estatinas, incluindo a sinvastatina, mostrou que o uso da medicação prejudicou a saúde física e mental dos profissionais e também afetou sua vida profissional, podendo afetar a qualidade dos seus atendimentos aos pacientes. Os dois médicos que fizeram uso de sinvastatina relataram miopatia, neuropatia, intolerância ao exercício físico aos 50 anos, perda de força muscular e mialgia, confirmando de uma maneira mais subjetiva o impacto negativo da sinvastatina e das estatinas na qualidade de vida dos pacientes¹³.

Na tentativa de prevenir a dislipidemia e doenças cardiovasculares sem o uso de medicações com tantos efeitos colaterais, vários tipos de tratamento surgiram, utilizando não somente fármacos, mas alimentos contendo substâncias antioxidantes e anti-inflamatórias, como flavonoides e carotenoides. Além desses, a introdução de mais fibras e a aplicação de hábitos e alimentos mais saudáveis, como os presentes na dieta mediterrânea, tem se mostrado muito promissores no

controle e prevenção das doenças cardiovasculares e metabólicas¹⁴.

A quercetina é um flavonoide natural encontrado em grande quantidade em alcaparras. Combate a oxidação do LDL, tendo uma ação antioxidante, e possui um potencial anti-inflamatório, fazendo um papel hipolipidêmico, evitando inflamações e a deposição de colesterol nas artérias. Estudos indicam que ele promove uma diminuição de 35,07% do colesterol total em coelhos^{15,16}.

A quercetina tem sido estudada para ser utilizada no combate à diabetes e obesidade. Este potente polifenol derivado de plantas já demonstrou suas propriedades *in vitro* e em modelos experimentais, mostrando além de seu potencial anti-inflamatório um potencial anti-carcinogênico, antioxidante e antiviral, também. Essa substância tem se mostrado um interessante auxiliar na diminuição da peroxidação lipídica, agregação plaquetária e permeabilidade capilar¹⁷.

Os flavonoides estão distribuídos em diversas fontes alimentares como vegetais folhosos, frutas, tubérculos, ervas, chás e até no vinho. A quercetina compõe 75% da ingestão diária de flavonoides na população, porém há uma amplitude muito grande no consumo entre os diferentes hábitos alimentares. O consumo de quercetina tende a diminuir com o avançar da idade e também durante períodos de inverno. Estudos recentes sugerem que a quercetina age através de inibição de citocinas pró-inflamatórias, diminuindo a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e óxido nítrico (NO). Outros autores também demonstraram sua ação na inibição de ciclooxigenases (COX) e lipooxigenases (LOX)¹⁸.

Um estudo recente, utilizando cultura celular, avaliou o potencial antioxidante da quercetina e seus derivados. Encontrou-se que os derivados Monocloropivaloilquercetina (CPQ) e Cloronaptoquinaquercetina (CHNQ), mostraram-se mais potentes como antioxidantes do que a quercetina, tendo um efeito nas enzimas chave envolvidas na diabetes. Este estudo revelou a CPQ e CHPQ como potenciais medicamentos no combate a doenças inflamatórias e metabólicas crônicas relacionadas a idade, incluindo a diabetes e doenças neurodegenerativas¹⁹.

Nesse mesmo sentido, o combate a diabetes através da quercetina foi estudado por Roslan *et al.* (2016). Estes autores avaliaram o estresse oxidativo, apoptose e inflamação no tecido cardíaco de ratos diabéticos e encontraram que a administração de quercetina reduziu a dosagem de glicose sanguínea, e reduziram os níveis de marcadores de lesão cardíaca com um aumento da insulina. Observou-se uma diminuição da apoptose, inflamação e estresse oxidativo no tecido cardíaco. Sendo assim, a quercetina novamente se mostra um importante instrumento de combate ao aparecimento de diabetes e redução de danos quando ela já está presente²⁰.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados no estudo 25 ratos Wistar do criadouro da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), devidamente regularizado, respeitando as leis vigentes. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba no registro n. 9485/2014.

Os animais foram mantidos com uma ração equilibrada do próprio criadouro até completarem 8 semanas de idade, para garantir que estavam robustos o suficiente para retirada do sangue, bem como com apetite suficiente para a introdução de uma dieta para desenvolvimento de aterosclerose. Os ratos foram então divididos em cinco grupos distintos, o Grupo 1 contendo 5 animais que receberam apenas uma dieta comum para ratos (controle negativo), o Grupo 2 contendo 5 animais que receberam uma dieta hiperlipídica e gavagem de água destilada com carboxi metil celulose (CMC) a 5% (controle positivo) e os Grupos 3, 4 e 5 que foram constituídos por 5 animais cada – os três receberam uma dieta hiperlipídica, sendo diferenciados apenas pelo tratamento. O Grupo 3 recebeu, através da técnica de gavagem, uma quantidade de 20 mg/kg de Sinvastatina 10 mg diluída em água destilada com CMC a 5%. Já o Grupo 4 recebeu, através da mesma técnica de gavagem e após 10 dias de dieta hiperlipídica, 250 mg/kg de quercetina¹⁰, diluídos em água destilada com CMC a 5%. O Grupo 5, com 5 ratos, recebeu dieta hiperlipídica e quercetina desde o início do experimento^{21,22}.

A gavagem foi realizada com uma agulha de gavagem curva em aço inox para ratos, com uma cânula de diâmetro 1,2mm, esfera de 2,25mm, e comprimento de 38 mm, acoplada a uma seringa descartável de 5mL.

Durante todo o experimento os animais foram mantidos no biotério do Instituto de Pesquisas Médicas (IPEM) em um ambiente com luminosidade de 12h por dia, alimentação disponível e água *ad libitum* em um recipiente de vidro e bico de metal. Eles foram mantidos em caixas de plástico próprias para manutenção de ratos.

Cada caixa teve 3 ou 2 roedores, duas caixas para cada grupo, sendo ofertada ração comum ou hiperlipídica *ad libitum*.

Dieta hiperlipídica

A dieta hiperlipídica foi baseada em uma ração comum para ratos Nuvilab®, composta de 19% de proteínas, 56% de carboidratos, 3,5% de lipídeos, 4,5% de celulose e 5% de vitaminas e minerais. Cada 100g de ração possuem 378 kcal. Para cada 300g de ração comercial foram adicionados 25g de gema de ovo desidratada (Mizumoto alimentos®), além de 30ml de óleo de milho (Liza®) e adição de 5g de gel de confeiteiro.

A ração hiperlipídica foi preparada semanalmente, em uma quantidade de 10kg, no laboratório do IPEM, através da adição de gel de confeiteiro (Mix®), na proporção de 7g/kg, à mistura da ração, além da gema em

pó e o óleo, para que a consistência da mistura se assemelhe a da ração original. Após a homogeneização da mistura, foram utilizados tubos plásticos para realização do processo de secagem e produção de “pellets”.

Coleta de sangue

O sangue dos animais foi coletado de acordo com o *Guidelines for survival bleeding of mice and rats*, através da punção com uma agulha heparinizada da artéria lateral dorsal ou ventral da cauda, a fim de minimizar a contaminação por tecido. A coleta foi realizada no início do experimento e a cada 30 dias, perfazendo 10% do volume total do sangue do roedor a cada coleta.

Após a coleta, o sangue permaneceu incubado a 37°C durante 15 minutos e, em seguida, centrifugado por 10 minutos a 4220 rpm. O soro foi utilizado para realizar as análises bioquímicas das taxas de HDL, LDL, colesterol total e triglicerídeos.

Uma quarta coleta foi realizada ao final do experimento, após 90 dias do início, através de uma punção cardíaca, perfazendo um maior volume de sangue para que sejam avaliados também testes de função hepática.

Pesagem

Os roedores foram pesados em uma balança digital devidamente calibrada no início do experimento (t=0) e sucessivamente a cada semana até o fim do experimento (t=90). Os valores foram anotados para posterior análise dos dados e comparação entre os grupos.

Eutanásia

Após 90 dias de experimento, os animais foram anestesiados com uma injeção intraperitoneal de xetamina, na dose de 80 mg/kg, associado com cloridrato de xilasina, na dose de 15 mg/kg. Após jejum de 12h realizou-se coleta de sangue por punção cardíaca com agulha 25x9 e seringa heparinizada, perfazendo um volume de 5ml de sangue para análise das concentrações séricas de HDL, LDL, Triglicerídeos, TGO e TGP.

Após a coleta, os animais foram submetidos à eutanásia com injeção intraperitoneal de anestésico até completar a dose letal, de cerca de três vezes da dose anestésica normal.

Histopatológico

Seguido à eutanásia, foi realizada uma toracotomia com uma incisão xifo-púbica e retirada das artérias aorta ascendente, aorta descendente, carótidas e ilíacas, esquerda e direita.

As peças foram fixadas em formalina (formol a 10%), durante 24 horas, e submetidas a uma sequência crescente de concentração de álcoois, branqueamento com xilol, glicerinadas e coradas em hematoxilina e eosina, para serem randomicamente analisadas. Com classificação da placa, padronizada pela *American Heart Association*, em lesões tipo I, II, III intermediárias e IV, V e VI avançadas.

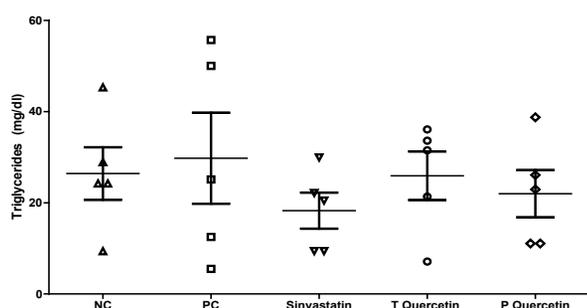
RESULTADOS

Análises Bioquímicas

A comparação estatística das análises bioquímicas do sangue dos animais foi feita através dos métodos de Kruskal Wallis e Mann-Witney e em ambos não houve diferença significativa entre os grupos quando considerado o valor de $p < 0,05$. Porém, ao analisar as variáveis individualmente percebemos que em alguns parâmetros os maiores valores observados foram no grupo de controle positivo. Entretanto, a disparidade de valores dentro de um mesmo grupo, além da quantidade reduzida de animais por grupo contribuiu para esse resultado da avaliação estatística. O número de animais por grupo foi reduzido para evitar a perda de muitos animais.

Nos valores analisados separadamente, foram observados índices de triglicerídeos elevados do grupo de controle positivo, indicando que possivelmente a dieta hiperlipídica associada a ausência de tratamento contribuem para esse aumento. Ao mesmo tempo, apesar de não ser estatisticamente significativo, o grupo que recebeu sinvastatina mostrou os menores valores de triglicerídeos observados no estudo, como mostra o gráfico com os valores de cada animal, por grupo, abaixo:

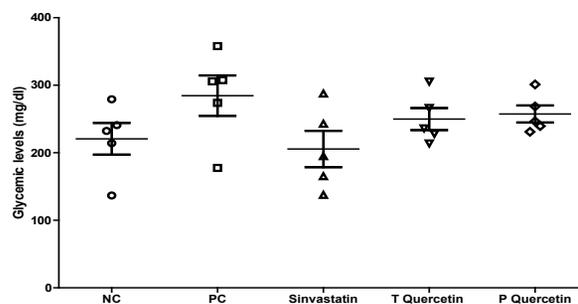
GRÁFICO I: VALORES DE TRIGLICERÍDEOS EM MG/DL PARA CADA GRUPO ANALISADO. OS DOIS MAIORES VALORES DE TRIGLICERÍDEOS ENCONTRADOS FORAM DE ANIMAIS DO GRUPO NÃO TRATADO.



NC: CONTROLE NEGATIVO OU G1; PC: CONTROLE POSITIVO OU G2; SINVATATIN: G3, T QUERCETIN: APÓS 10 DIAS OU G4 E P QUERCETIN: DESDE O INÍCIO OU G5.

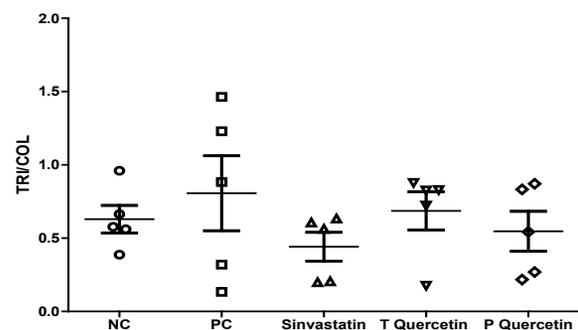
Outro achado foi um maior valor de glicemia nos ratos do grupo controle positivo, no qual foram encontrados 4 ratos diabéticos ($GLI > 6 \text{ mmol/dl}$) dentre os 5 animais do grupo. Nos animais tratados com sinvastatina apenas um ficou diabético (1:5), no grupo tratado com quercetina apenas dois (2:5). O gráfico abaixo mostra a predominância de valores elevados da glicemia nos ratos sem tratamento^{13,14}.

GRÁFICO II: VALORES DE GLICEMIA EM MG/DL PARA CADA ANIMAL DOS GRUPOS ANALISADOS. OBSERVE QUE APESAR DE APRESENTAREM UM VALOR VARIÁVEL, OS MAIORES VALORES ESTÃO CONCENTRADOS NO G2 QUE RECEBEU DIETA HIPERLIPÍDICA.



Quanto ao índice de triglicerídeos-HDLcolesterol, que está relacionado a maior mortalidade em doenças coronarianas e cardiovasculares, além de ser um fator que contribui para o surgimento de síndrome metabólica em homens, observaram-se valores maiores para o grupo controle positivo quando comparados aos valores dos outros grupos¹⁵.

GRÁFICO III: ÍNDICE TRIGLICERÍDEOS-HDLCOLESTEROL, MOSTRANDO A PREDOMINÂNCIA DE VALORES ELEVADOS NO GRUPO CONTROLE POSITIVO.



NC: CONTROLE NEGATIVO OU G1; PC: CONTROLE POSITIVO OU G2; SINVATATIN: G3, T QUERCETIN: APÓS 10 DIAS OU G4 E P QUERCETIN: DESDE O INÍCIO OU G5.

Análise Histológica

Ao analisar as amostras de tecido obtidas após a eutanásia dos animais, percebemos uma discreta presença de esteatose hepática nos animais do grupo 2 (G2), o qual foi submetido a uma dieta hiperlipídica sem a realização de nenhum tratamento. Quando comparado aos outros grupos, o G2 teve mais vesículas de gordura. Entre os grupos que receberam tratamento (G3, G4 e G5) não percebemos uma diferença significativa no comprometimento hepático. Quanto a análise das artérias, não conseguimos identificar placas de aterosclerose evidente em nenhum dos grupos. Não foi observado nenhum espessamento da íntima desses vasos. Sendo este achado o primeiro estágio no desenvolvimento de aterosclerose segundo a classificação de Stary.

FIGURAS 1 E 2: FÍGADO DE ANIMAIS DO G1, MOSTRANDO ARQUITETURA ORGANIZADA E HEPATÓCITOS ÍNTEGROS.

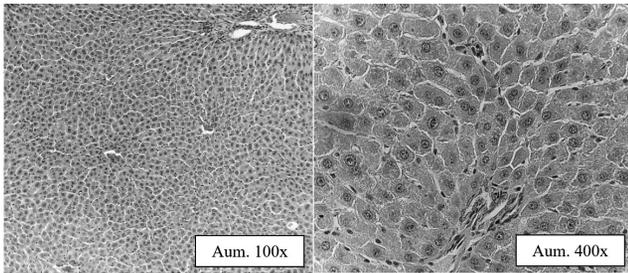
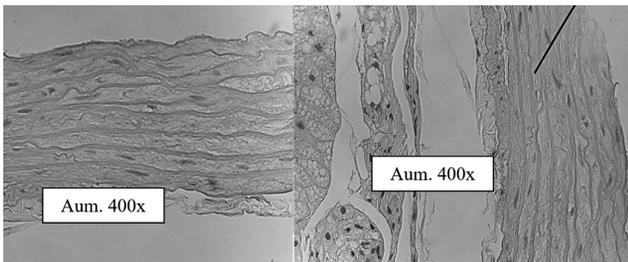
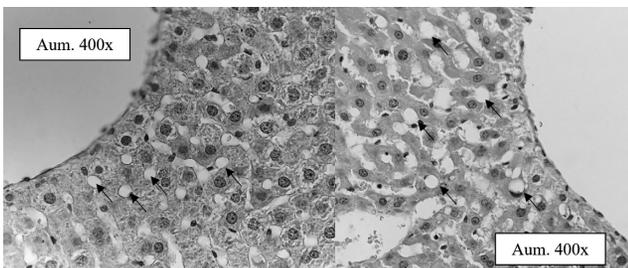


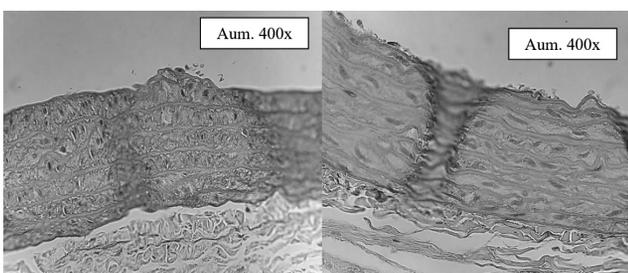
FIGURA 3: AORTA TORÁCICA DE UM RATO DO G1. INTIMA NORMAL E SEM ESPESSEAMENTO, SEM SINAL DE PRESENÇA DE ESPUMÓCITOS QUE INDICARIAM UM PROCESSO ATROSCLERÓTICO.



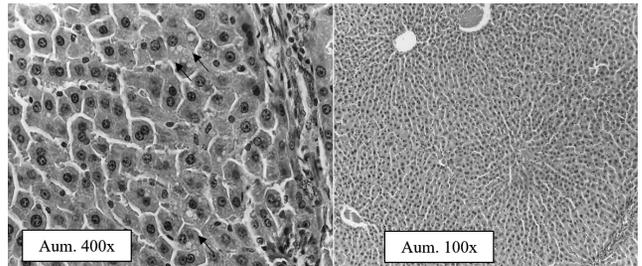
FIGURAS 4 E 5: AMOSTRA DO FÍGADO DE ANIMAIS DO G2, NA SETA GOTÍCULAS DE GORDURA, COM PREDOMÍNIO EXTRACELULAR OBSERVADAS NA HISTOLOGIA INDICANDO UM INÍCIO DE ESTEATOSE.



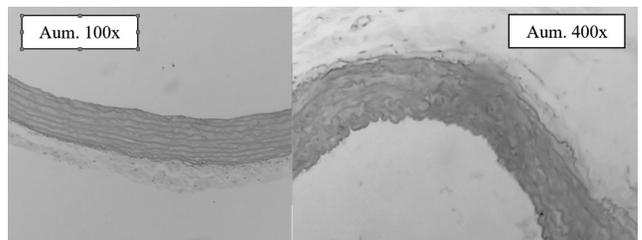
FIGURAS 6 E 7: AORTA TORÁCICA DE DOIS ANIMAIS DO G2 COM DISCRETO ESPESSEAMENTO DA CAMADA ÍNTIMA MAS COM AUSÊNCIA DE ESPUMÓCITO QUE CARACTERIZARIA O INÍCIO DE UM PROCESSO ATROSCLERÓTICO.



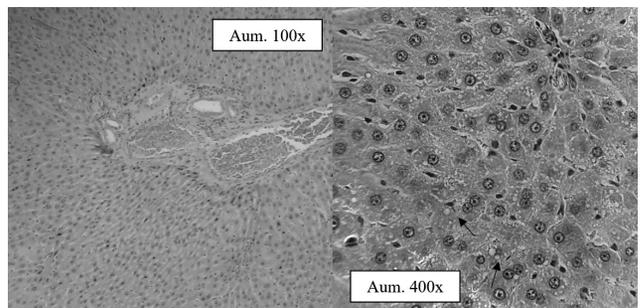
FIGURAS 7 E 8: HEPATÓCITOS DE ANIMAL DO G3 COM POUCAS GOTÍCULAS DE GORDURA INTRACELULAR (SETAS), E À DIREITA, NO MENOR AUMENTO, A ARQUITETURA DO FÍGADO ESTÁ PRESERVADA. O FÍGADO DO ANIMAL TRATADO COM SINVASTATINA MOSTROU, PORTANTO, MENOS ACÚMULO DE GORDURA QUANDO COMPARADO AO G2 (SEM TRATAMENTO).



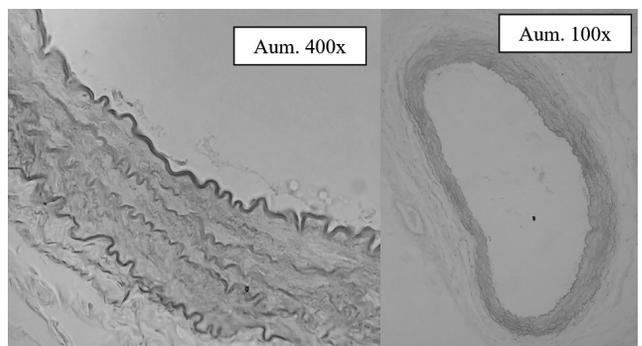
FIGURAS 9 E 10: ARTÉRIAS DE ANIMAIS DO G3. SEM NENHUMA ALTERAÇÃO OBSERVADA.



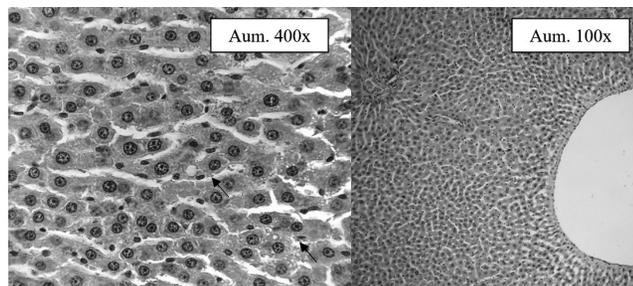
FIGURAS 11 E 12: FÍGADO DE ANIMAIS DO GRUPO 4 MOSTRANDO POUCO ACÚMULO DE GORDURA INTRACELULAR E UM ACÚMULO MICROGOTICULAR.



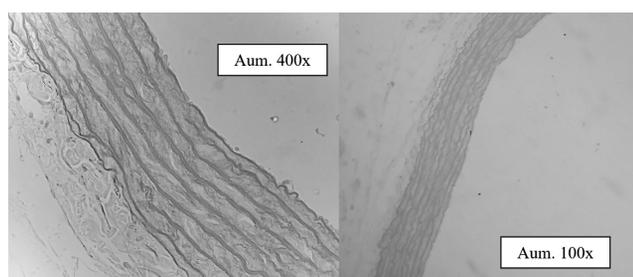
FIGURAS 13 E 14: ARTÉRIAS DE ANIMAIS DO G4 APRESENTARAM-SE NORMAIS NA ANÁLISE HISTOLÓGICA, SEM AUMENTO DA CAMADA ÍNTIMA.



FIGURAS 15 E 16: FÍGADO DE ANIMAIS DO G5, OBSERVOU-SE POUCA QUANTIDADE DE GORDURA, SEMELHANTE AO OBSERVADO NOS OUTROS GRUPOS EM QUE FOI REALIZADO TRATAMENTO.



FIGURAS 17 E 18: ARTÉRIAS DE ANIMAIS DO G5 QUE SE MOSTRAM NORMAIS A ANÁLISE HISTOLÓGICA.



Peso

Os animais do G1 tiveram um ganho de peso de 15,2g, que representa um aumento de 3,83% do peso médio inicial; G2 de 20,6g, representando 5,75%; G3 de 25g, representando 6,36%; G4 de 27,1g, representando 6,6% e G5, que apresentou o maior ganho de peso, de 60,6g, representando um aumento de 15,7% em relação ao peso médio inicial dos animais. Quando comparados os valores entre os grupos não foi observada uma diferença estatisticamente relevante, o que pode ser explicado pela pequena amostragem e pelo curto tempo de experimento. Porém, podemos observar que o grupo que não recebeu dieta hipercalórica (G1) teve o menor ganho de peso (tanto absoluto quanto relativo) dentre os cinco grupos, o que comprova a eficácia da dieta na indução de dislipidemia e ganho de peso.

DISCUSSÃO

Conforme observado nos resultados dos experimentos, houve um menor aparecimento de esteatose hepática nos animais suplementados com quercetina e sinvastatina.

A quercetina melhora a perfusão hepática, o que acelera a eliminação de toxinas, além de estimular a secreção da bile no fígado, que protege este órgão da ação prejudicial de fatores exógenos. Alguns estudos concluíram que a quercetina inibe a superexpressão da proteína que interage com a Tiorredoxina (TXNIP), regulador de estresse oxidativo celular. Sua inibição hepática contribui em uma redução da inflamação local e acúmulo de lipídios sob condições hiperglicêmicas. A

segmentação da TXNIP hepática por quercetina pode ter implicações terapêuticas para a prevenção do tipo 1 da doença hepática gordurosa não alcoólica associada a diabetes. Acreditamos que tais fatos expliquem a ação protetora da quercetina quanto ao aparecimento de esteatose hepática nos ratos através da diminuição do processo oxidativo²⁶.

Outro dado obtido nos resultados do experimento foi a maior presença de ratos diabéticos em grupos não tratados quando comparados aos grupos que receberam tratamento com quercetina e sinvastatina.

Os ratos desenvolveram diabetes devido a dieta hipercalórica rica em colesterol e ácidos graxos, sendo muitos deles saturados, além de receberem um aporte calórico maior do que a ração padrão prevê para a necessidade diária do animal. Esta dieta simula uma dieta de cafeteria que possui quantidades excessivas de ácidos graxos saturados como uma característica marcante. Sabe-se que tanto o colesterol quanto a gordura saturada, que aumenta os níveis sanguíneos de colesterol, estão associados a um maior risco cardiovascular, e aliado a este fato o diabetes aumenta ainda mais o risco cardiovascular nos indivíduos²⁶.

Já foi comprovado que a resistência à insulina induz o aparecimento de aterosclerose antes mesmo do desenvolvimento da diabetes, sendo que este é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares²⁷.

A menor quantidade de ratos diabéticos no grupo tratado com quercetina pode ser explicado pelo papel da quercetina em controlar a glicemia pós-prandial e em jejum. Estudos sugerem que a quercetina protege o pâncreas contra o estresse oxidativo. Além deste papel protetor do flavonoide, estudos *in vitro* mostraram que ele atua inibindo a α -glucosidase, atuando, portanto, como um agente hipoglicemiante, que inibe a digestão de carboidratos no intestino, retardando o aumento de glicemia no período pós prandial²⁷.

Um estudo realizado com ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina comparou a glicemia dos animais tratados com acarbose e quercetina. A quercetina apresentou uma redução significativa na glicemia dos animais, além de não ter diferença significativa quando comparada com a acarbose, que é utilizada como hipoglicemiante no tratamento da diabetes²⁸.

A indução de diabetes nos ratos alimentados com a dieta hiperlipídica é corroborada por outros trabalhos publicados na literatura, e ambos mostram a importante ligação entre o consumo de ácidos graxos saturados, o aumento de peso nos animais e a alteração do perfil lipídico dos animais. Outros estudos também mostraram o aumento significativo do estresse oxidativo nos tecidos dos animais, principalmente no fígado e no coração, o qual parece ser combatido pelos flavonoides utilizados nos estudos. Portanto, a diminuição do estresse oxidativo está ligada ao menor aparecimento de diabetes, esteatose e lesões intimais nas artérias²⁸.

Ainda em relação à dieta recebida pelos animais,

sabe-se que o tipo de gordura e a quantidade em que é consumida influencia diretamente na concentração de lipídeos e de lipoproteínas plasmáticas, na resistência à insulina e no risco cardiovascular. Vários estudos já demonstraram o aumento de colesterolemia ligado ao consumo elevado de colesterol na dieta dos animais e, conseqüentemente, ao aumento de aterosclerose. Além da influência direta do colesterol alimentar, que está em grande quantidade na gema do ovo, sabe-se que os ácidos graxos saturados quando consumidos em excesso na alimentação têm um papel preponderante no aumento da colesterolemia. Isso ocorre pelo aumento de excreção e redução da síntese de colesterol²⁹.

A dieta rica em gordura saturada é responsável pelo aumento do colesterol total e pela diminuição das partículas de LDL mediadas pelo seu receptor específico. Quando essa gordura está associada à um excesso de colesterol na alimentação, ela também é capaz de reduzir a expressão de mRNA do receptor de LDL e também da sua atividade. Além de alterar as lipoproteínas, os ácidos graxos saturados são também conhecidos por ativar uma resposta inflamatória no organismo através de vários fatores, principalmente através da ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB) e a expressão de COX 2, Interleucina 1α e óxido nítrico sintetase induzida por meio da interação com o receptor TLR 4²⁹.

A ausência de aparecimento evidente de uma lesão aterosclerótica na parede arterial dos animais pode ser explicada por uma resistência natural dos ratos da linhagem wistar para o desenvolvimento de aterosclerose. Vários trabalhos da literatura utilizam camundongos com knock-out de apolipoproteína E (apoE) com intenção de contornar esta dificuldade, porém o presente estudo decidiu por utilizar os ratos Wistar por sua melhor viabilidade econômica e por sua maior resistência a adversidades, que possibilitou a sobrevivência de todos os animais durante o experimento. Apesar de não apresentarem aterosclerose, os animais responderam a dieta hiperlipídica com aumento de glicemia e de triglicérides³⁰.

Apesar da ausência de placas, a relação entre diabetes tipo 2 e a resistência à insulina com as doenças cardiovasculares, como a aterosclerose, é muito evidente clinicamente. A resistência à insulina tem como consequência diversos fatores como a dislipidemia, hipertensão, intolerância à glicose, disfunção endotelial, inflamação e estresse oxidativo. Além destas consequências diretas, a resistência à insulina leva a uma disfunção na sinalização em células que participam do processo aterosclerótico, como os macrófagos e células endoteliais³¹.

Estudos recentes têm demonstrado que além de atuar através de efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, a quercetina deve atuar de outras formas no combate da hiperlipidemia e, conseqüentemente, a aterosclerose e a diabetes. Uma delas é através de um aumento no transporte reverso do colesterol (RCT) dos macrófagos. Porém, outros autores já investigaram suas proprieda-

des *in vitro* em ativar a proteína transmembrana, responsável pelo efluxo de colesterol (ABCA1), através de supra-regulação de receptores nos peroxissomos e no fígado, ou também através de macrófagos³².

Acredita-se que o RCT facilita o transporte do excesso de colesterol de regiões periféricas para o fígado e intestino para a sua eliminação. A quercetina aumentou o RCT em camundongos apo-E submetidos a uma dieta rica em gordura e, quando comparados a um grupo controle, houve um aumento de 30,3% na excreção de colesterol no fígado e 50,1% de aumento da excreção através da bile. Mais trabalhos têm sido realizados recentemente para investigar a redução de colesterol e diminuição de dislipidemia em animais com a utilização de quercetina, e cada vez mais reforçam o papel de prevenção de doenças crônicas não transmissíveis deste flavonoide³².

Os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes são fortemente embasados em estudos científicos já realizados, principalmente ensaios *in vitro* que mimetizam o processo de aparecimento de aterosclerose. Xue F. *et al* demonstraram, através da estimulação com lipopolissacarídeos ou lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (oxi-LDL) para gerar um processo aterosclerótico, que a quercetina foi responsável pela diminuição de várias citocinas inflamatórias a nível transcripcional, incluindo interleucina (IL)-1α, IL-1β, IL-2, IL-10, proteína quimioatrativa de macrófagos 1 e ciclooxigenase 2³³.

Além desta supressão de citocinas, a quercetina foi responsável pela diminuição da expressão de diversos fatores que contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose como a metaloproteinase de matriz 1 (MMP-1). Outra função encontrada pela quercetina foi corrigir a deposição lipídica e a superprodução de reativos de oxigênio induzidos pelo oxi-LDL, e bloquear a expressão do receptor LDL oxidado semelhante a lectina (LOX-1) em macrófagos cultivados³⁴.

O presente estudo reforça a importância de uma alimentação saudável e a teoria de que a ingestão de flavonoides na dieta está associada à diminuição de fatores de risco cardiovasculares e tratamento da obesidade²⁵. Uma revisão sistemática e meta-análise realizada em 2013, analisou diversos estudos que utilizavam flavonoides, entre eles a quercetina, em de uma forma geral estes trabalhos convergiam para um consenso de que o consumo de flavonoides tinha uma associação inversa com o risco cardiovascular total³⁶.

Um estudo realizado com jovens de 19 anos que participaram do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2012, investigou a associação do consumo de flavonoides na dieta e o risco cardiovascular desses pacientes. Descobriu-se que o aumento de HDL estava associado a um maior consumo de flavonoides. Os triglicérides e a relação TG:HDL foram inversamente proporcionais a quantidade de ingestão de flavonoides. Outro achado foi sua relação inversa com o aparecimento de intolerância à insulina³⁷.

CONCLUSÃO

Como conclusão verificamos que a dieta hiperlipídica induziu diabetes e esteatose hepática nos animais do Grupo 2 – controle positivo, verificados pelos exames laboratoriais e histológicos, respectivamente, porém não apresentando sinais de aterosclerose segundo a classificação de Stary da *American Heart Association*, o que pode ser explicado pela curta duração do experimento e pela resistência natural dos animais. Houve uma redução no número de ratos diabético nos grupos tratados com quercetina e sinvastatina.

Não houve diferença significativa entre os trata-

mentos com sinvastatina e quercetina, podendo ser um indicativo do uso deste método alternativo para a prevenção e tratamento de dislipidemias e aterosclerose. A quercetina tem seu papel anti-inflamatório e antioxidante já bem estabelecida e confirmada pela literatura, sustentando seu papel no combate as dislipidemias.

Este trabalho também reforça o fato de que a dieta está intimamente ligada ao aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis, e que a introdução de flavonoides na alimentação diária, que estão presentes em diversos tipos de vegetais, pode ter um impacto importante na qualidade de vida e saúde das pessoas a longo e curto prazo.

Ramos RK, Mesquita MB, Machoski MCC, Musa NMK, Lidani KC, Essenfelder B, Marques CM, Kubrusly LF. Dyslipidemia induction in Wistar rats with comparison of treatment with Sinvastatin and Quercetin.. *Rev. Méd. Paraná, Curitiba*, 2017;75(2):25-33.

ABSTRACT - Dyslipidemia causes diverse cardiovascular and metabolic diseases, and statins are its standard treatment. Alternatives treatments to reduce side effects are in study. The flavonoid quercetin showed a potential antioxidant and cholesterol lowering effect. The aim was to analyze the difference between the current treatment with simvastatin and other with quercetin. 25 Wistar rats were divided into 5 groups: G1 with standard diet; G2 receiving hyperlipidic diet (HD); G3 HD and 10mg / kg simvastatin; G4 HD and 2 mg / kg quercetin after 10 days of diet; G5 HD and 2mg / kg quercetin from the beginning. All groups were kept for 90 days until euthanasia, when tissue and blood were collected for analysis. A higher proportion of diabetes (GLI>6Mmol / dl) was found in G2 compared to G3 and G5. In addition, G2 had higher levels of triglycerides and TG-HDL, but lack a significant difference between the others.

KEYWORDS - Dyslipidemias, Simvastatin, Quercetin, Flavonoids.

REFERÊNCIAS

- Goldberg AC. Dyslipidemia. In: Merck Manual of Diagnosis and Therapy [Internet]. Whitehouse Station (NJ).19th edition. 2011. Reviewed online 2015. Available from:<http://www.merckmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/lipid-disorders/dyslipidemia>
 - Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4):01-22.
 - Stein EA. New statins an new doses of older statins. *Curr Atheroscler Rep*. 2001; 3: 14-8
 - Holme I. Relation of coronary heart disease incidence and total mortality to plasm cholesterol reduction in randomised trials: use of meta-analysis. *Br Heart J*. 1993; 69: 42-7.
 - Wright DF, Pavan Kumar VV, Al-Sallami HS, Duffull SB. The influence of dosing time, variable compliance and circadian ldl production on the effect of simvastatin: Simulations from a pkpd model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;109(6):494-8.
 - Pedro LM. Prevenção secundária com estatinas na patologia arterial periférica aterosclerótica. *Rev Port Cardiol*. 2011;30(7-8):665-73.
 - Dahlof, B. Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment. *Am. J. Cardiol*.2010;105(1):3-9.
 - Lloyd-jones, D. M. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions.*Circulation*.2010;121(1):1768-1777.
 -
 - Koh KK, Sakuma I, Quon MJ. Differential metabolic effects of distinct statins. *Atherosclerosis*. 2011;215(1):1-8.
 - Accioly MF, Camargo Filho JC, Padulla SA, Lima AL, Bonfim MR, Carmo EM, et al. Efeito do exercício físico e estatinas na função muscular em animais com dislipidemia. *Rev Bras Med Esporte*. 2012;18(3):198-202.
 - Chung HR, Vakil M, Munroe M, Parikh A, Meador BM, Wu PT, et al. The Impact of Exercise on Statin-Associated Skeletal Muscle Myopathy. *PLoS One*. 2016;11(12):1-18.
 - Yoon D, Sheen SS, Lee S, Choi YJ, Park RW, Lim H. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus. 2016;95(46):1-7.
 - Koslik HJ, Meskimen AH, Golomb BA. Physicians' Experiences as Patients with Statin Side Effects: A Case Series. *Drug Saf - Case Reports*. 2017;4(1):1-7.
 - Porras D, Nistal E, Martinez-Flirez S, Pisonero-Vaquero S, Olcoz JL, Jover R, et al. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation. *Free Radic Biol Med*. 2017;102:188-202.
 - Lima, L. R. P.; Oliveira, T. T. DE; Nagem, T. J.; et al. Bixina, Norbixina e Quercetina e seus efeitos no metabolismo lipídico de coelhos. *Brazilian J. vet. Res. anim. Sci.*, 2001;38(4):196-200.
 - Widowati W, Ratnawati H, Mozefis T, Pujimulyani D, Yellianty Y. Hypolipidemic and Antioxidant Effects of Black Tea Extract and Quercetin in Atherosclerotic Rats. 2013;7(10):64-71.
 - M. P. Portillo. Beneficial effects of quercetin on obesity and diabetes. *The Open Nutraceuticals Journal*.2011;4(1):189-198.
 - Chen S, Jiang H, Wu X, Fang J. Therapeutic Effects of Quercetin on Inflammation, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:1-5.
 - Zizkova P, Stefek M, Rackova L, Prnova M, Horakova L. Novel quercetin derivatives: From redox properties to promising treatment of oxidative stress related diseases. *Chem Biol Interact*. 2017;265:36-46.
 - Roslan J, Giribabu N, Karim K, Salleh N. Quercetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in the heart of streptozotocin-nicotinamide-induced adult male diabetic rats. *Biomed Pharmacother*
 - Ellison S. et al. Attenuation of experimental atherosclerosis by interleukin-19. *Atherosclerosis, thrombosis, and vascular biology*.2013;33(10):2316-2320.
 - Jawien J., Nastalek P., Korbut R. Mouse models of experimental atherosclerosis. *Journal of physiology and pharmacology*. 2004;55(3):503-505.
 - Narasimhan A, Chinnaiyan M, Karundevi B. Ferulic acid regulates hepatic
-

- GLUT2 gene expression in high fat and fructose-induced type-2 diabetic adult male rat. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2015;1-7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299915004057>
25. Hu J, Wang F, Sun R, Wang Z, Yu X, Wang L, et al. Effect of combined therapy of human Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells from umbilical cord with sitagliptin in type 2 diabetic rats. *Endocrine* [Internet]. 2013;(16). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686639>
 26. Vega GL, Barlow CE, Grundy SM, Leonard D, DeFina LF. Triglyceride-to-high-density-lipoprotein-cholesterol ratio is an index of heart disease mortality and of incidence of type 2 diabetes mellitus in men. *J Investig Med* [Internet]. 2014;62(2):345-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402298>
 27. Heeba GH, Mahmoud ME, EL Hanafy a. a. Anti-inflammatory potential of curcumin and quercetin in rats: Role of oxidative stress, heme oxygenase-1 and TNF-. *Toxicol Ind Health*. 2012;30(6):551-60.
 28. Cai X, Bao L, Dai X, Ding Y, Zhang Z, Li Y. Quercetin protects RAW264.7 macrophages from glucosamine-induced apoptosis and lipid accumulation via the endoplasmic reticulum stress pathway. *Mol Med Rep* [Internet]. 2015;7545-53. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2015.4340>
 29. Kim J-H, Kang M-J, Choi H-N, Jeong S-M, Lee Y-M, Kim J-I. Quercetin attenuates fasting and postprandial hyperglycemia in animal models of diabetes mellitus. *Nutr Res Pract*. 2011;5(2):107-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21556223><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3085798>
 30. Samout N, Ettaya A, Bouzenna H, Ncib S, Elfeki A, Hfaiedh N. Beneficial effects of *Plantago albicans* on high-fat diet-induced obesity in rats. *Bio-med Pharmacother*. 2016;84:1768-75. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332216313403>
 31. Figueiredo RM. Efeito dos ácidos graxos saturados, poli-insaturados e trans no desenvolvimento de aterosclerose e esteatose hepática em camundongos com ablação gênica do receptor de LDL. 2012.
 32. Fernandes SATF, Natali AJ, Teodoro BG, Franco FSC, Matta SLP da, Larterza MC, et al. Ácido Linoléico Conjugado E Exercício Físico: Efeitos Na Aterosclerose De Camundongos Apoe^{-/-}. *Revista brasileira de atividade física e saúde*. 2011;16(3):217-222.
 33. Aguilar EC, Horizonte B. Suplementação oral com Butirato de Sódio reduz o desenvolvimento da Aterosclerose e aumenta a estabilidade da placa em camundongos Apoe^{-/-} - Suplementação oral com Butirato de Sódio reduz o desenvolvimento da Aterosclerose e aumenta a estabilidade da plac. 2014.
 34. Cui Y, Hou P, Li F, Liu Q, Qin S, Zhou G, et al. Quercetin improves macrophage reverse cholesterol transport in apolipoprotein E-deficient mice fed a high-fat diet. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):9.
 35. Xue F, Nie X, Shi J, Liu Q, Wang Z, Li X, et al. Quercetin Inhibits LPS-Induced Inflammation and ox-LDL-Induced Lipid Deposition. *Front Pharmacol* [Internet]. 2017;8(February):1-8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2017.00040/full>
 36. Nabavi SF, Russo GL, Daglia M, Nabavi SM. Role of quercetin as an alternative for obesity treatment: You are what you eat! *Food Chem* [Internet]. 2015;179:305-10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814615001715>
 37. Wang X, Ouyang YY, Liu J, Zhao G. Flavonoid intake and risk of CVD: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr* [Internet]. 2013;111:1-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953879>
 38. Kim K, Vance TM, Chun OK. Greater flavonoid intake is associated with improved CVD risk factors in US adults. *Br J Nutr* [Internet]. 2016;1-8. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114516000519
-

PALIVIZUMABE É CUSTO-EFETIVO NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES CAUSADAS PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO?: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

PALIVIZUMABE IS COST-EFFECTIVE IN THE PREVENTION OF INFECTIONS CAUSED BY THE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS ?: A SYSTEMATIC REVIEW.

Guilherme Tadashi Hono **BATISTA**², Igo Almeida **AMORIM**², Maurício Marcondes **RIBAS**¹.

Rev. Méd. Paraná/1454

Batista GTH, Amorim IA, Ribas MM. Palivizumabe é custo-efetivo na prevenção de infecções causadas pelo vírus sincicial respiratório?: uma revisão sistemática. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):34-41.

RESUMO - Objetivo: Avaliar o custo-efetividade do Palivizumabe nas diversas indicações. Método: revisão sistemática de literatura com materiais capturados, entre os anos de 2006 e 2016. Os custos foram medidos em unidades monetárias e os desfechos em unidades clínicas, tal como anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Os resultados foram convertidos em real (R\$) em 2016, para comparação. Resultado: Um total de 22 artigos atenderam aos critérios e foram analisados. Resultados para a profilaxia variaram entre R\$39.886,00/QALY a R\$7.366.054,00/QALY dependendo da população, desfecho e parâmetros dos estudos. Taxas de mortalidade e sequelas variaram entre os estudos e influenciaram os resultados. Conclusão: A profilaxia do VSR com Palivizumabe é custo-efetiva em prematuros extremos abaixo de 6 meses de vida, em crianças portadoras de displasia broncopulmonar abaixo de dois anos de idade e em crianças portadoras de cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica abaixo de dois anos de idade (grupo mais custo-efetivo), porém não foi demonstrado que seja custo efetivo para uso em todas as recomendações de sua bula. Crianças menores que 35 semanas de IG, com dois ou mais fatores de risco podem ser recomendado o uso do medicamento (diferente da recomendação do MS).

DESCRITORES - Palivizumabe, Custo-efetividade, Vírus sincicial respiratório.

INTRODUÇÃO

O vírus sincicial respiratório humano (VSR) é o principal causador de infecção em vias aéreas inferiores em crianças em todo o mundo. As manifestações clínicas podem evoluir para bronquiolite e broncopneumonia, podendo levar a insuficiência respiratória grave, principalmente em crianças abaixo de seis meses de vida e que apresentem fatores de risco¹.

No Brasil, o VSR é a etiologia de até 54,1% do total de hospitalizações por pneumonia/bronquiolite em menores de um ano de idade e pode chegar a até 70% durante os períodos epidêmicos, que ocorrem no outono e inverno².

Os principais grupos de riscos para infecções graves são crianças prematuras (idade menor que

35 semanas de idade gestacional), imunocomprometidas ou possuidoras de outras doenças associadas, como as crianças portadoras de cardiopatia congênita (DCC) e as que desenvolveram displasia broncopulmonar, sendo a frequência de internação dessas populações em UTI mais elevada^{3,4,5}. Estima-se que as taxas de hospitalização entre os pacientes de risco podem chegar a 20%. Em torno de 25% a 36% das crianças hospitalizadas com o vírus, sejam elas prematuras broncodisplásicas ou cardiopatas, acabam necessitando de internação em UTI⁶. Além disso, estudos também mostram, por meio de modelagem estatística, a existência de outros fatores de risco como exposição ao tabaco, mães que fumaram durante a gravidez, idade inferior a três meses no início da temporada de VSR, internamento, presença de sibilos, baixa condição socioeconômica,

Trabalho realizado na Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

1 - Professor do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

2 - Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

desmame precoce e coinfeção com outros vírus, que frequentemente creches ou que possuam outra criança na mesma residência^{7,8}.

O diagnóstico específico do VSR é realizado através da coleta de secreção respiratória. Em crianças em unidade de terapia intensiva intubadas podem ser realizadas coletas de aspirado traqueal ou de lavado broncoalveolar. Os métodos laboratoriais disponíveis incluem cultura de células, sorologia, imunofluorescência direta, testes imunocromatográficos e amplificação de ácido nucléico (PCR).

Não existe tratamento específico para as infecções devido ao VSR, sendo o tratamento sintomático e de suporte. Também não existe vacina específica para o VSR até o momento⁹.

O Palivizumabe consiste em um anticorpo monoclonal que reduz a incorporação do material genético viral ao hospedeiro e, conseqüentemente, a gravidade da infecção. É considerada uma imunização passiva, o que o diferencia das vacinas, uma vez que essas estimulam a produção de anticorpos pelo organismo do indivíduo¹⁰.

O Palivizumabe permanece como única ferramenta para a profilaxia no Brasil da infecção causada por VSR, porém não é disponibilizado gratuitamente para todas as crianças. O preço para venda ao Sistema Único de Saúde (SUS), de acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS), negociado pelo Ministério da Saúde (MS) e os estados da federação com o laboratório fornecedor é na média de R\$2.748,96 por frasco de 100 mg. Levando em conta que são necessárias cinco doses do medicamento para a profilaxia, o custo para cada paciente no SUS é de R\$13.744,80. Esse valor é 15% maior que o custo do tratamento no Reino Unido (R\$ 11.755,00)¹¹, país onde foram realizadas avaliações econômicas e se observou que o medicamento não é custo-efetivo para as indicações contidas na bula^{12,13}.

Nas avaliações de custo-efetividade das intervenções na área de saúde, os estudos geralmente fazem a análise de importantes variáveis como: razão de custo-efetividade incremental (RCEI), anos de vida ajustados pela qualidade (Qaly - *Quality-adjusted life-year*) e HAP (Hospitalização Admissional Prevenida).

$RCEI = \frac{\text{Custo incremental}}{\text{Efetividade Incremental}}$. Na avaliação do RCEI para o Palivizumabe, o custo incremental corresponde ao custo médio da profilaxia com Palivizumabe menos o custo médio padrão. A efetividade incremental corresponde à diferença entre o tempo médio de internação para alta hospitalar entre pacientes que receberam a profilaxia e os que não receberam. A faixa de variação do RCEI pode ocorrer nos estudos quando se leva em consideração diferentes cenários, por exemplo considerando-se ou não as sequelas deixadas pela infecção. A HAP visa descrever qual o custo para se evitar uma hospitalização, usando dados estatísticos e epidemiológicos.

Os QALYs (*Quality-adjusted life-year*) representam a aproximação mais frequentemente usada para

fornecer um indicador total do “valor” ou “utilidade” para intervenções em cuidados de saúde. O valor de um resultado de saúde para um indivíduo é calculado como o produto de dois fatores: o aumento na utilidade do estado de saúde da pessoa e o número de anos em que se verifica essa melhoria. Uma das vantagens do uso do QALY como uma medida dos desfechos em saúde é que ele pode, simultaneamente, capturar os ganhos da redução da morbidade (ganhos de qualidade) e da redução da mortalidade (ganhos em quantidade) e combiná-los numa única medida¹⁴.

Nesse sentido, a análise econômica em saúde, torna-se de fundamental importância, pois além de avaliar e comparar as opções facilita o uso e a destinação adequada dos recursos para as áreas que possam trazer maior benefício em termos de redução da morbimortalidade ou maior efeito clínico.

METODOLOGIA

O estudo trata de uma revisão sistemática que buscou responder à seguinte questão norteadora: *O Palivizumabe é custo-efetivo na prevenção de infecções causadas por vírus sincicial respiratório?* O método consistiu na construção de uma análise ampla da literatura, contribuindo para discussões sobre métodos e resultados de pesquisa, assim como reflexões futuras.

Como critérios de inclusão, foram capturados artigos originais nacionais e internacionais, em português e inglês publicados em bases de dados eletrônicas como: LILACS, SCIELO, PUBMED, Science Direct e CAPES. Os materiais utilizados para a discussão foram selecionados entre os anos de 2006 a 2016, sendo aqueles disponíveis nas bases eletrônicas na forma completa e que respondam à questão da pesquisa.

As estratégias de busca estão dispostas abaixo:

QUADRO 01 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA NA LITERATURA.

Bases	Descritores
LILACS	“Respiratory Syncitial vírus” OR “Rsv” AND “Palivizumab” OR “synagis” AND “costs and costs analysis” OR “Cost-benefit analysis” OR “cost effective” OR “cost utility”
Pubmed	“Respiratory Syncitial vírus” OR “Rsv” AND “Palivizumab” OR “synagis” AND “costs and costs analysis” OR “Cost-benefit analysis” OR “cost effective” OR “cost utility”
Science Direct	“Respiratory Syncitial vírus” OR “Rsv” AND “Palivizumab” OR “synagis” AND “costs and costs analysis” OR “Cost-benefit analysis” OR “cost effective” OR “cost utility”
SCIELO	Vírus sincicial respiratório OR VSR AND Palivizumabe OR Synagis AND Custo efetividade OR Custo benefício OR Custo Utilidade.
CAPES	Vírus sincicial respiratório OR VSR AND Palivizumabe OR Synagis AND Custo efetividade OR Custo benefício OR Custo Utilidade.

Como critério de exclusão, artigos que não estavam disponíveis na forma completa, que não apre-

sentavam dados relacionados e coerência com o tema proposto e, que não estiveram dentro do período de tempo selecionado ou que não corresponderam aos idiomas selecionados. Posteriormente à leitura completa dos materiais científicos, foram selecionados os artigos que apresentaram especificidade ao objetivo proposto para a pesquisa, possibilitando responder à questão norteadora.

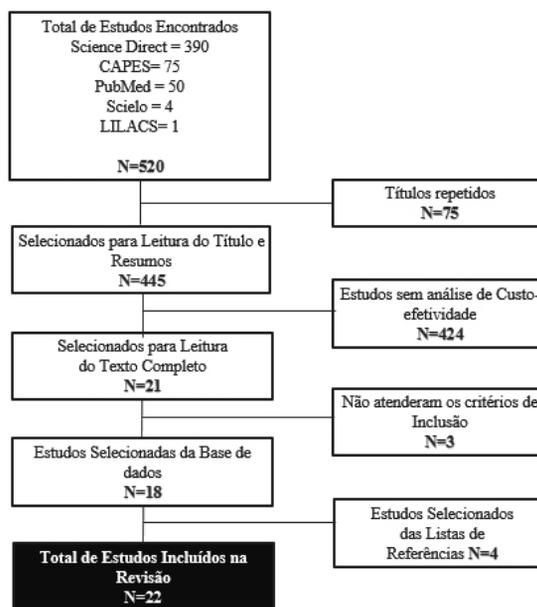
Os resultados foram tabulados de forma padronizada e metodológica, incluindo informações sobre a características gerais e específicas e análise de custos. Os dados colhidos foram agrupados em: autoria, ano de publicação, localização da realização do estudo, população, índices de hospitalização, limiar de aceitabilidade (RCEI), Caso Base (moeda do estudo), caso base (conversão para o real em 2016), e se conclui custo efetividade.

A fim de facilitar a comparação dos índices em outros países foi feita a conversão da moeda dos artigos para o real (R\$) em 2016, utilizando a calculadora de inflação e conversão do Banco Central do Brasil¹⁵.

RESULTADOS

Um total de 520 estudos foi obtido, inicialmente, pela estratégia de busca primária e após a combinação de todas as estratégias utilizadas identificaram-se 22 estudos que preencheram os critérios de inclusão estabelecidos. A Figura 1 mostra o fluxograma das etapas do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão e selecionados para análise:

FIGURA 01. ARTIGOS INCLUÍDOS NA REVISÃO APÓS ESTRATÉGIA DE BUSCA.



Ao final da busca, 22 artigos foram selecionados, sendo que 17 (77%) tiveram como análise o RCEI/QALY, ou razão de custo efetividade incremental por anos de vida ajustados pela qualidade, que permite expressar o ganho mais desejável pelo paciente, ou seja, números de anos vividos ajustados pela qualidade, enquanto 5 artigos (23%) tiveram como desfecho razão de custo efetividade incremental por hospitalização preventiva (HAP).

No QUADRO 02 são apresentadas as características gerais dos estudos incluídos na revisão, conforme o objetivo principal do estudo.

QUADRO 02: ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE DO PALIVIZUMABE.

Autoria	Ano de publicação	Localização	População	Índices de Hospitalização (%)		Limiar de Aceitabilidade (RCEI)	Caso Base (RCEIs)	Caso Base (2016 R\$)	Conclui custo-efetividade?
				Palivizumabe	Sem profilaxia				
Bentley et al ¹⁶	2013	Reino Unido	29-32 semanas IG BDP DCC	4,8	10,6	£30,000/QALY	£30,205/QALY	R\$138.671 /QALY	Sim
				7,9	7,9		£19,168/QALY	R\$88.000/QALY	
				5,3	5,3		£33,216/QALY	R\$152.496/QALY	
Carbonell-Estrany e Mercado. ¹⁷	2009	Espanha	32-35 semanas IG com 2 ou mais fatores de risco.	Não consta	Não consta	€30,000/QALY	€13,849/QALY	R\$57.970/QALY	Sim
Chirico et al ¹⁸	2009	Itália	< 33 semanas IG 33-35 semanas IG BDP	2,0	10,3	€50,000	€9,380/QALY	R\$39.264/QALY	Sim
				1,5	9,8		€14,937.32/QALY	R\$62.524/QALY	
				5,6	18,4		€2,731.81/QALY	R\$11.431/QALY	
ElHassan et al ¹⁹	2006	EUA	26-32 semanas IG, sem BDP	1,1-5,2	6,4-20,6	US\$200,000/QALY	US\$675,780-1,855,000/QALY	R\$2.683.465- -R\$7.366.054/QALY	Não
Fernandes, R. ²⁰	2014	Brasil	<32 semanas IG com sequelas <32 semanas IG sem sequelas	2,0	10,3	R\$63.756,00/QALY (projeção).	R\$81.627,31/QALY R\$2.023.045,72/QALY	R\$97.167/QALY R\$2.408.189/QALY	Não
Lanctôt et al ²¹	2008	Canadá	32-35 semanas IG, sem BDP	1,4-11,4	6,3-51,2	CAD\$ 50k, 75k, 100k	CAN\$13,029-30,618/QALY	R\$36.369-R\$85.466/QALY	Sim
Mahadevia et al. ²²	2012	EUA	<32 semanas IG 32-34 semanas de IG, com fator de risco. 32-35 semanas com ≤ 1 fator de risco.	1,78	7,4	\$61,956/QALY \$73,218/QALY \$157,000/QALY	US\$44,774/QALY	R\$121.544/QALY	Sim Sim Não
				1,78	10		US\$79,477/QALY	R\$215.845/QALY	
				1,78	10		US\$464,476/QALY	R\$1.261.442/QALY	

Neovius et al ²³	2011	Suécia	<29 semanas de IG	1,5	6,7	Não especificado	195 000 SEK / QALY	R\$70.783/QALY	Sim
Nuijten et al ²⁴	2007	Reino Unido	≤ 35 semanas IG	4,8	10,6	£25,000	£14,883/QALY	R\$100.528/QALY	Sim
			BPD	7,9	12,8		£20,953/QALY	R\$141.530/QALY	
			DCC	5,3	9,5		£6,664/QALY	R\$45.012/QALY	
Nuijten et al ²⁵	2009	Holanda	32-35 semanas IG	1,8	8,1	Não especificado	€18,563/QALY	R\$77.704/QALY	Sim
			BPD	7,9	12,8		€23,461/QALY	R\$98.206/QALY	
			DCC	5,3	9,7		€7,067/QALY	R\$29.580/QALY	
Nuijten et al ²⁶	2009	Alemanha	DCC	5,3	9,7	£30,000/QALY	€9,529/QALY	R\$39.886/QALY	Sim
Nuijten e Wittenberg ²⁷	2010	Espanha	≤ 32 semanas IG com <6 meses no início da estação do VSR.	3,95	13,25	£30,000/QALY	€12,814/QALY	R\$42.963/QALY	Sim
Resch et al. ²⁸	2012	Áustria	≤ 35 semanas IG	4,8	10,6	Não especificado	€26,212/QALY	R\$91.900/QALY	Sim
			BPD	7,9	12,8		€24,654/QALY	R\$86.439/QALY	
			DCC	5,3	9,5		€8,484/QALY	R\$29.745/QALY	
Salinas-Escudero et al ²⁹	2012	México	<29 semanas de IG	4,9	10,1	U\$25,243/QALY (estimado)	U\$17,532	R\$47.613/QALY	Sim
			29-32 semanas de IG				U\$20,760	R\$56.374/QALY	
Tam et al ³⁰	2009	Canadá	População Inuit crianças	1,8	10	CAD\$ 50k, 75k, 100k	CAN\$39,435/QALY	R\$105.054/QALY	Sim
Wang et al. ³¹	2011	Reino Unido	≤ 35 semanas IG, sem BPD	1,8	8,1	£30,000/QALY	£454,100/QALY	R\$1.741.054/QALY	Não
			BPD	7,9	12,8		£63,800/QALY	R\$244.614/QALY	
			DCC	5,3	9,7		£79,800/QALY	R\$315.959/QALY	
Weiner et al ³²	2012	EUA	<32 semanas IG	3,3	18,5	U\$150,000/QALY	U\$16,037/QALY	R\$43.553/QALY	Sim
			32-35 semanas de IG, com fator de risco	2,03	13,4		U\$38,244/QALY	R\$103.864/QALY	Sim
			32-35 semanas sem fator de risco.	0,85	3,4		U\$281,892/QALY	R\$765.573/QALY	Não
Cintra, M. ³³	2013	Brasil	DCC	5,3	9,7	Não especificado	R\$ 317.757,33/HAP	R\$ 403.806/HAP	Não
Hamp et al. ³⁴	2011	EUA	≤ 32 semanas IG	0,92	4,21	U\$8910/HAP	U\$302,103/HAP	R\$753.856/HAP	Não
			>2 anos de idade com BPD.	1,52	2,55		U\$1,322,422/HAP	R\$3.299.924/HAP	
Harris et al. ³⁵	2011	Canadá	DCC	1,7	2,9	Não especificado	CAN\$15,514/HAP	R\$38.000/HAP	Não
Rodríguez et al. ³⁶	2008	Argentina	Pré-termo com: BPD sem sibilos	1-21	5-36	Não especificado	U\$43,027/HAP	R\$127.420/HAP	Sim
			BPD com sibilos				U\$21,152/HAP	R\$62.639/HAP	
			Sem BPD, sem sibilos				U\$89,902/HAP	R\$266.237/HAP	
			Sem BPD, com sibilo				U\$13,198/HAP	R\$39.083/HAP	
Rietveld et al. ³⁷	2014	Holanda	≤28 semanas com BPD	0,1-3,4	0,2-7,6	Não Especificado	€13,190/HAP	R\$47.275/HAP	Sim

*IG = IDADE GESTACIONAL / BPD = BRONCODISPLASIA PULMONAR / DCC = DOENÇA CARDÍACA CONGÊNITA / HAP= HOSPITALIZAÇÃO ADMISSÃO PREVENIDA.

As populações de estudos variaram entre lactentes de 26 semanas de IG até 2 anos, podendo apresentar broncodisplasia pulmonar (BPD) (com ou sem sibilo), doença cardíaca congênita (DCC) e outros fatores de risco. Em alguns estudos ainda foram considerados possíveis sequelas como asma para o desfecho.

Em relação aos índices de hospitalização, a média de crianças que usaram Palivizumabe e mesmo assim necessitaram de recursos hospitalares foi de 4,09% (0,85-11%), enquanto as que não utilizaram palivizumabe internavam na média de 10,19% (3,9 – 28,85%), o que demonstra que o uso de palivizumabe reduziu em até 60% os índices de hospitalização. As populações que demonstraram maior índice de redução quando usado o medicamento foram crianças com BPD (61,7%), com DCC (54%) e com ≤ 32 semanas IG com <6 meses no início da estação do VSR (37%).

O limiar de aceitabilidade é um valor estimado em cada país que se refere a qual é o valor máximo que uma nova tecnologia pode atingir a fim de justificar sua implementação. Todo país tem autonomia para decidir qual é o valor para essa incorporação,

em países que não há um valor determinado, como o Brasil, esse pode ser estimado pela recomendação da OMS, de usar como limiar o valor de três vezes o PIB *per capita* do país. Sendo, em 2016, por volta de R\$110.038,68. Nos artigos analisados cada país teve seu limiar de aceitabilidade descrito: para Espanha e Alemanha esse limite foi de €30,000/QALY; Reino Unido £25,000 - 30,000/QALY; Itália €50,000/QALY; EUA U\$150,000-200,000/QALY e entre U\$8,190-12,103/HAP; Canadá CAD\$50,000-100,000/QALY; México e Brasil tiveram seus valores projetados (recomendação da OMS) a época do estudo, sendo o valor de U\$24,243.00 e R\$63.756,00/QALY, respectivamente.

Os valores para Caso base são os valores de RCEI/QALY ou por HAP encontrado nas respectivas populações, sendo os menores valores aqueles que demonstram mais custo efetividade e os maiores valores aqueles que demonstram mais gastos sem justificativa, a fim de comparação foi demonstrado o RCEI convertido em Real (R\$) em 2016. Nesses estudos, os RCEI/QALY mais favoráveis foram para o grupo dos DCC. Uma análise conduzida por Nuijten *et al*^{24,26} na Alemanha e Rei-

no Unido, demonstrou um RCEI de R\$39.886/QALY e R\$45.012/QALY respectivamente para essas populações, o mesmo autor, demonstrou que na Holanda o RCEI foi de R\$29.580/QALY²⁵. Resh *et al.*²⁸, encontrou valores muito próximos para a população Austríaca R\$29.745/QALY. Wang *et al.*³¹, demonstrou um RCEI para os DCC de R\$315.959/QALY não sendo justificado o uso do Palivizumabe, esse fato se deve a esse autor ter utilizado índices de mortalidade menores quando comparados a outros estudos, além disso Wang³¹ não considerou o potencial risco de desenvolver asma e seus custos associados.

Os resultados de custo efetividade demonstraram estarem atreladas a determinadas idades gestacionais. Chirico *et al.*¹⁸ calculou um RCEI de R\$39.264/QALY para crianças <33 semanas de IG comparados a um RCEI de R\$62.524/QALY para crianças entre 33 e 35 semanas de IG. Weiner *et al.*³², relatou um RCEI de R\$43.553,00/QALY para pré-termos < 32 semanas de IG, R\$103.864,00/QALY entre 32-35 semanas de IG com fator de risco, e R\$765.573,00/QALY para 35-35 semanas de IG sem fator de risco. Salinas-Escudero *et al.*²⁹ analisou crianças com <29 semanas de IG e entre 29 e 32 semanas, encontrando valores de R\$47.613,00/QALY e R\$56.374,00/QALY, respectivamente. Mahadevia *et al.*²² englobou crianças de <32 semanas de IG até 35 semanas de IG, sendo o RCEI entre R\$121.544,00 até R\$1.261.442,00/QALY. El Hassan *et al.*¹⁹ reportou um RCEI variando de R\$2.683.465,00 até R\$7.366.054,00/QALY em pré-termos (IG entre 26 e 32 semanas). Essa última análise demonstrou um limitado benefício do uso do Palivizumabe, esses valores podem ser explicados por usarem uma estimativa do risco de desenvolver asma mais conservadora, além de projetar um aumento nos custos de saúde pública e diminuição no custo hospitalar. Esse estudo demonstrou um alto valor de RCEI, mas todos os estudos demonstraram a clara relação de que o palivizumabe é mais custo efetivo quando diminuído a IG da criança. Quando considerados os fatores de risco, há um ganho considerado no RCEI, Carbonell-Estrany e Mercado¹⁷ analisaram população entre 32 e 35 semanas de IG com 2 ou mais fatores de risco e encontraram um valor de R\$57.970,00/QALY, enquanto Mahadevia *et al.*²² analisando a mesma população, porém com apenas um ou nenhum fator de risco encontrou um RCEI de R\$1.261.442/QALY. As evidências científicas demonstram que em RN entre 32-35 semanas de IG, com dois ou mais fatores de risco, o uso de palivizumabe pode ser custo-efetivo.

O impacto de custos indiretos, como os gastos com asma e suas sequelas foram demonstrado por Fernandes, R.²⁰. Esse estudo analisou o custo em pré-termo <32 semanas de IG e calculou um RCEI de R\$2.408.189/QALY para custos médicos diretos, sem considerar as possíveis sequelas (asma), e um RCEI de R\$97.167/QALY incluindo os custos com asma, no horizonte de tempo até os 18 anos. Outro estudo que demonstrou essa relação, foi o de Lanctôt *et al.*²¹, que encontrou um

RCEI de R\$36.369,00/QALY considerando os custos indiretos e sequelas e R\$85.466,00/QALY quando apenas os custos diretos foram considerados. Apesar dos resultados Fernandes R.²⁰, não demonstrou razão de custo-efetividade favorável à incorporação considerando o preço negociado pelas Secretarias de Saúde, à época de seu estudo, pois seguindo o limiar da OMS, o valor encontrado foi R\$ 63.756,00/QALY. Se fosse considerado a negociação utilizado no ano de 2016, o estudo de Fernandes provavelmente encontraria custo-efetividade quando consideradas as sequelas (pois o limiar passou para R\$110.038,00/QALY e o preço do medicamento não sofreu alteração significativa, mesmo com a alta do dólar).

Quando analisados a população com <2 anos de idade e presença de BPD, os valores de RCEI variaram entre R\$11.431,00/QALY até R\$244.614,00/QALY. Chirico *et al.*¹⁸, foi o autor que descreveu o menor valor, e Wang *et al.*³¹, o maior, novamente esse resultado pode ser explicado pelo uso de taxas de mortalidade menores que os usados em outros grupos.

Tam *et al.*³⁰, estudou uma população específica de crianças da Tribo Inuit do leste do Canadá (região ártica), estratificando a população em rural e urbana, refletindo a distância para acesso médico adequado. O estudo encontrou que crianças até 1 ano de idade, que vivem na região rural possuem um RCEI de R\$105.054,00/QALY, enquanto as de até 1 ano que vivem na região urbana apresentam um RCEI de R\$391.930,00/QALY. Essa análise ilustrou que devem ser considerados os gastos com transporte, devido as distâncias até um centro médico de referência, para a construção de um guia de profilaxia do VSR.

Na análise do RCEI/HAP, ou seja, a razão de custo efetividade incremental por hospitalização admissional prevenida, foram encontrados 5 artigos. Cintra M.³³ e Harris *et al.*³⁵, ao descreverem seus estudos usando a população com DCC, encontraram que a profilaxia com Palivizumabe é efetiva, porém com um alto custo para se evitar um desfecho. Aliado a esses estudos, Hamp *et al.*³⁴, analisando pré-termo com <32 semanas de IG e > 2 anos de idade com BPD, não achou justificativa para a utilização de Palivizumabe, demonstrando um alto valor para se evitar uma internação. Porém estudos que analisaram pré-termo com BPD, e presença de sibilos (Rodríguez *et al.*³⁶), concluíram que era justificado a profilaxia. Aliado a isso, Rietveld *et al.*³⁷, estudando crianças com <28 semanas de IG e ainda BPD demonstrou ser custo efetivo (R\$47.274,00/HAP).

DISCUSSÃO

A profilaxia com Palivizumabe reduz eficazmente as taxas de hospitalização por VSR em crianças de alto risco. Muitas análises de custo foram realizadas para quantificar o impacto econômico desta estratégia e avaliar o custo efetividade.

Os resultados de custo-efetividade tiveram uma

ampla variação entre os estudos analisados, dentre as causas dessa variação podemos citar: custo do medicamento, distância até centros médicos, tempo de internação e pelas sequelas que a infecção por VSR pode causar, em adição às taxas de hospitalização, mortalidade e exposição a fatores de risco. Quanto mais forte o perfil de risco de uma criança, maior a probabilidade do palivizumabe ser uma opção custo efetiva. Isto indica que a avaliação de risco e rigorosa aplicação de diretrizes específicas de cada país para a profilaxia pode revelar-se benéfica, visando poupar recursos na área de saúde em crianças de alto risco.

A taxa de mortalidade foi uma fonte de variação significativa entre os estudos. Os estudos randomizados com placebo-controle não tiveram resultados satisfatórios para realizar uma estimativa na taxa de mortalidade no número de crianças internadas com VSR, ou encontrar uma diferença entre as taxas de mortalidade nos que receberam e não receberam Palivizumabe. As taxas de mortalidade geralmente usadas nos estudos variam entre 0,4 a 4,2%, em alguns casos chegaram até 8,1%. Como resultado, as taxas de mortalidade utilizadas nas análises em todos os estudos diferiam amplamente, e com isso o parâmetro custo-efetividade. Além disso, possíveis sequelas (como asma) demonstraram afetar o resultado final da análise.

Com algumas exceções, a relação custo-efetividade foi, em geral melhor quando os resultados foram medidos em QALY sem vez de HAP. Isso indica que os benefícios de Palivizumabe são em grande parte em relação a qualidade de vida ao invés dos efeitos sobre os custos de mortalidade ou hospitalização, enfatizando a relevância das estimativas de saúde em custo-utilidade nas avaliações do Palivizumabe.

Estes estudos são oriundos de diferentes países do mundo, estando representados países da América e Europa, apresentando diferentes modelos econômicos, diferentes perspectivas e preços variáveis das terapêuticas. Embora as moedas dos estudos fossem convertidas para uma unidade comum para comparação (R\$), este não faz uma conversão completa para as diferenças monetárias e inflação. Como tal, é difícil determinar claramente razões específicas para disparidades gerais de custo entre os países. Por esses motivos, a principal limitação dessa revisão e das avaliações comparativas constitui na variabilidade das metodologias utilizadas.

Apesar desta variabilidade, os resultados são consistentes e grande maioria dos estudos demonstrou custo-efetividade em populações de alto risco: crianças com até 2 anos de idade com doença pulmonar crônica; crianças com até 2 anos de idade com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada e RN < 32 semanas de idade gestacional nos primeiros 6 meses de vida, dentro dos meses de risco. Entre RN de 32 a 35 semanas, o uso de Palivizumabe pode ser justificado se apresentar 2 ou mais fatores de risco. Esses dados contradizem as recomendações utilizadas pelo MS, de que apenas pré-termo com < 28 semanas

de IG, seriam custo-efetivas. As recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria³⁸ seguem de acordo com os resultados encontrados nessa revisão, ampliando a faixa de RN até 32 semanas. É importante salientar que entre 32 e 35 semanas IG, a SBP não recomenda a utilização de 5 doses, podendo ser considerado o uso de 3 doses, para isso presença de 2 ou mais fatores de risco são importantes.

CONCLUSÃO

Apesar das pesquisas, ainda não está disponível uma vacina para o VSR, permanecendo a profilaxia com Palivizumabe a única ferramenta na prevenção desta infecção.

O custo-efetividade da profilaxia com Palivizumabe é afetado pelo custo do medicamento, distância até centros médicos, tempo de internação e pelas sequelas que a infecção por VSR pode causar, em adição às taxas de hospitalização e mortalidade. Para os desfechos de eficácia, a administração de Palivizumabe mostrou-se efetiva na redução do número de internações e admissões em UTI.

Utilizando a ferramenta de qualidade ajustada a anos de vida (QALY) vários estudos sugeriram custo-efetividade do Palivizumabe para profilaxia em crianças de alto risco comparado com ausência de profilaxia. Com este modelo econômico a análise de custo-efetividade específica para cada país pode ser uma ferramenta útil para operadoras de saúde. Entretanto o limiar de custo por QALY depende do sistema de saúde de cada país. Não há dúvidas de que o custo do Palivizumabe é alto, mas o custo relacionado à infecção por VSR e tratamento em UTI neonatal para este grupo específico de pacientes não é menos significativo.

Vários estudos confirmam que o Palivizumabe é custo-efetivo na profilaxia da infecção causada por VSR, em prematuros extremos abaixo de 6 meses de vida, em crianças portadoras de displasia broncopulmonar abaixo de dois anos de idade e em crianças portadoras de cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica abaixo de dois anos de idade (grupo mais custo-efetivo), porém não foi demonstrado que seja custo efetivo para uso em todas as recomendações de sua bula, e/ou para todas as crianças. Crianças menores que 35 semanas de IG, com dois ou mais fatores de risco pode ser recomendado o uso do medicamento (diferente da recomendação do MS).

Batista GTH, Amorim IA, Ribas MM. Palivizumabe is cost-effective in the prevention of infections caused by the respiratory syncytial virus?: a systematic review. *Rev. Méd. Paraná, Curitiba*, 2017;75(2):34-41.

ABSTRACT - Objective: To evaluate the cost-effectiveness of Palivizumab in the various indications. Method: systematic review of the literature with captured materials between 2006 and 2016. In this type of analysis, costs are measured in monetary units and excluded in clinical units, such as quality-adjusted life years (QALY). The results were converted into Real (R\$) in 2016, for comparison. Result: A total of 22 products met in criteria and analyzes. Results for a profile classification at R\$ 39,886.00 / QALY at R\$ 7,366,054.00 / QALY depending on the population, outcome and parameter of the studies. Mortality and sequelae rates varied between the studies and influenced the results. Conclusion: Prophylaxis of RSV with Palivizumab is cost-effective in extreme preterm infants less than 6 months of age in children with bronchopulmonary dysplasia below two years of age and in children with congenital heart disease with a hemodynamic repercussion below two years of age (most cost-effective group) but has not been shown to be successful for use in all of the recommendations of its package insert. Children younger than 35 weeks of GI, with two or more risk factors may be recommended for use of medications (other than MH recommendation).

KEYWORDS - Palivizumab, Cost-effectiveness, Respiratory Syncytial Virus.

REFERÊNCIAS

- Del Vecchio, A.; Ferrara, T.; Maglione, M.; Capasso, L.; Raimondi, F. New Perspectives In Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013; 26(S2): 55-59.
- Calegari, T. Et Al. Clinical-Epidemiological Evaluation Of Respiratory Syncytial Virus Infection In Children Attended In A Public Hospital In Midwestern Brazil. *Brazilian Journal Of Infectious Diseases*, V. 9, N. 2, P. 156-161, 2005.
- Peret, T. C. Et Al. Circulation Patterns Of Genetically Distinct Group A And B Strains Of Human Respiratory Syncytial Virus In A Community. *The Journal Of General Virology*, V. 79 (Pt 9), P. 2221-2229, 1998.
- Woensel, J. B. M. Van; Aalderen, W. M. C. Van; Kimpfen, J. L. L. Viral Lower Respiratory Tract Infection In Infants And Young Children. *Bmj*, V. 327, N. 7405, P. 36-40, 2003.
- Lourenção, L. G. Et Al. Infecções Pelo Vírus Sincicial Respiratório Em Crianças. *Revista Pulmão RJ*, V. 14, N. 17, P. 59-68, 2005.
- Simpson, S.; Burls, A.; No, I. A Systematic Review Of The Effectiveness And Cost-Effectiveness Of Palivizumab (Synagis) In The Prevention Of Respiratory Syncytial Virus (Rsv) Infection In Infants At High Risk Of Infection: A West Midlands Development And Evaluation Service Report. 2001. 33p.
- Wang, E. E.; Law, B. J.; Stephens, D. Pediatric Investigators Collaborative Network On Infections In Canada (Picnic) Prospective Study Of Risk Factors And Outcomes In Patients Hospitalized With Respiratory Syncytial Viral Lower Respiratory Tract Infection. *The Journal Of Pediatrics*, V. 126, N. 2, P. 212-219, 1995.
- De Paulis, M. Et Al. Severity Of Viral Coinfection In Hospitalized Infants With Respiratory Syncytial Virus Infection. *Jornal De Pediatria*, V. 87, N. 4, P. 307-313, 2011.
- Chong-Silva, D.C.; Rosário, N.A. Respiratory Sincicial Vírus: From Discovery To Treatment. *Virus Reviews And Research*, Sociedade Brasileira De Virologia. 2014; 1-9.
- The Impact-Rsv Study Group. Palivizumab, A Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection In High-Risk Infants. *Pediatrics*. 1998 Sep;102 (3 Pt 1): 531-7.
- Mims.Respiratory Syncytial Virus Treatments. Disponível Em: <Http://Www.Mims.Co.Uk/Drugs/Infections-And-Infestations/Viral-Infections/Synagis>. Acesso Em 04.Ago.2016.
- Agência Nacional De Vigilância Sanitária (Anvisa). Uso Profilático Do Palivizumabe Em Crianças Com Alto Risco Para Doença Por Vírus Sincicial Respiratório. *Brats V*. 6, N. 15, P. 1-15, Jun. 2011.
- Brasil. Ministério Da Saúde. Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sus. Palivizumabe Para A Prevenção Da Infecção Pelo Vírus Sincicial Respiratório. Brasília: Ministério Da Saúde, 2012a, (Conitec, 16)
- Drummond, M. F. *Methods For The Economic Evaluation Of Health Care Programmes*. 3rd Ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- Banco Central. Calculadora do cidadão. 2016. Disponível em: <https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADAO/publico/exibirFormCorrecaoValores.do?method=exibirFormCorrecaoValores&>. Acesso em: 1 mar 2016
- Bentley Et Al. A Cost-Effectiveness Analysis Of Respiratory Syncytial Virus (Rsv) Prophylaxis In Infants In The United Kingdom. *Health Economics Review*, P. 1-12, 2013.
- Carbonell-Estrany, Et Al.Health Economics And RsvPaediatric Respiratory Reviews 10 Suppl 1 (2009) 12-13.
- Chirico, G.; Ravasio, R.; Sbarigia, U. Cost-Utility Analysis Of Palivizumab In Italy: Results From A Simulation Model In The Prophylaxis Of Respiratory Syncytial Virus Infection (Rsv) Among High-Risk Preterm Infants. *Italian Journal Of Pediatrics*, V. 35, N. 1, P. 4, 2009.
- Elhassan, N. O. Et Al. Cost-Effectiveness Analysis Of Palivizumab In Premature Infants Without Chronic Lung Disease. *Archives Of Pediatrics & Adolescent Medicine*, V. 160, N. 10, P. 1070-1076, 2006.
- Fernandes, R. Custo-Efetividade Do Uso Do Palivizumabe Na Prevenção De Internações Por Doença Respiratória Grave Em Crianças De Alto Risco Infectadas Pelo Vírus Sincicial Respiratório Na Perspectiva Do Sistema Único De Saúde. 102. Dissertação- Instituto De Estudos Em Saúde Coletiva -Iesc. Rio De Janeiro, 2014.
- Lancôt Kl, Masoud S, Paes Ba, Et Al. The Cost-Effectiveness Of Palivizumab For Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis In Premature Infants With AGestational Age Of 32-35 Weeks: A Canadian-Based Analysis. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3223-3237.
- Mahadevia, Et Al.Cost Utility Of Palivizumab Prophylaxis Among Pre-Term Infants In The United States: A National Policy Perspective. *Journal Of Medical Economics Vol*. 15, No. 5, 2012, 987-996.
- Neovius, K. Et Al. Cost-Effectiveness Analysis Of Palivizumab As Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis In Preterm Infants In Sweden. *Acta Paediatrica*, V. 100, N. 10, P. 1306-1314, 2011.
- Nuijten Mjc, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost Effectiveness Of Palivizumab For Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis In High-Risk Children. *Pharmacoeconomics* 2007;25:55-71.
- Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost Effectiveness Of Palivizumab For Rsv Prevention In High-Risk Children In The Netherlands. *J Med Econ* 2009;12:291-300.
- Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost Effectiveness Of Palivizumab In Children With Congenital Heart Disease In Germany. *J Med Econ* 2009;12:301-308.
- Nuijten, M. J.; Wittenberg, W. Cost Effectiveness Of Palivizumab In Spain: An Analysis Using Observational Data. *The European Journal Of Health Economics: Hepac: Health Economics In Prevention And Care*, V. 11, N. 1, P. 105-115, 2010.
- Resch B, Sommer C, Nuijten Mjc, Seidinger S, Evelyn Walter E, Schoellbauer V, Mueller Wd. Cost-Effectiveness Of Palivizumab For Respiratory Syncytial Virus Infection In High-Risk Children, Based On Long-Term Epidemiologic Data From Austria. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 1-8.
- Salinas-Escudero, G. Et Al. Cost-Effectiveness Analysis Of The Use Of Palivizumab In The Prophylaxis Of Preterm Patients In Mexico. *Salud Pública De México*, V. 54, N. 1, P. 47-59, 2012.
- Tam D.Y; Banerji, A.; Paes, B.A.; Et Al. The Cost-Effectiveness Of Palivizumab For Term Inuit Infants In The Eastern Canadian Arctic. *J Med Econ* 2009; 12:361-370.
- Wang, D. Et Al. The Clinical And Cost-Effectiveness Of Immunoprophylaxis Against Respiratory Syncytial Virus With Palivizumab In Children. *National Institute For Health Research, Birmingham*, 2008.
- Weiner, Et Al.Cost-Effectiveness Analysis Of Palivizumab Among Pre-Term Infant Populations Covered By Medicaid In The United States.

- Journal Of Medical Economics Vol. 15, No. 5, 2012, 997–1018
33. Cintra, M. Avaliação Do Custo Efetividade Da Profilaxia Do Vírus Sincicial Respiratório Em Lactentes Com Cardiopatia Congênita. 76. Tese- Instituto De Pesquisa Clínica Evandro Chagas. Rio De Janeiro, 2013.
 34. Hampp, C.; Kauf, T.L.; Saidi, A.S.; Winterstein, A.G. Cost-Effectiveness Of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis In Various Indications. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(6):498-505.
 35. Harris, Et Al. Economic Evaluation Of Palivizumab In Children With Congenital Heart Disease: A Canadian Perspective Canadian. Journal Of Cardiology 27 (2011) 523.E11–523.E15
 36. Rodriguez, S.P; Farina, D. Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis In A High-Risk Population In Argentina: A Cost-Effectiveness Analysis. Pediatr Infect Dis J 2008;27:660-661.
 37. Rietveld, Et Al. Passive Immunisation Against Respiratory Syncytial Virus: A Cost-Effectiveness Analysis. Arch Dis Child 2010;95:493–498.
 38. Sociedade Brasileira De Pediatria (Sbp). Citros: Diretrizes Para O Manejo Da Infecção Causada Pelo Vírus Sincicial Respiratório, 2011. Disponível Em: <www.Sbp.Com.Br/Src/Uploads/2015/02/Diretrizes_Manejo_Infec_Vsr_Versao_Final1.Pdf> Acesso Em: 08.Ago.2016.
-

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO EM OFIDISMO POR SERPENTE DO GÊNERO *BOTHROPS*.

HEMORRHAGIC ENCEPHALIC VASCULAR ACCIDENT IN OFIDISMO BY SERPENT OF THE BOTHROPS GENDER.

Claudiane Seixas **CARRARO**¹, Daniel Emílio Dalledone **SIQUEIRA**², Estela Osmarini **DADALTO**¹,
Larissa Renata **KLEINA**¹, Marlene **ENTRES**², Phelipe Paim de **CARVALHO**¹.

Rev. Méd. Paraná/1455

Carraro CS, Siqueira DED, Dadalto EO, Kleina LR, Entres M, Carvalho PP. Acidente vascular encefálico hemorrágico em ofidismo por serpente do gênero *bothrops*. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):42-44.

RESUMO - Introdução: No Brasil, 90% dos acidentes ofídicos são causados pelo gênero *bothrops*, cujo veneno possui ação citotóxica, vasculotóxica e coagulante. Sintomatologia depende da peçonha, gravidade e condições relacionadas à vítima. Caso: S.M, sexo feminino, 58 anos, vítima de acidente ofídico em dorso de pé direito. Admissão hospitalar com edema intenso em pé e tornozelo direito. Evolução com quadro de confusão mental e hemiparesia à esquerda. Tomografia computadorizada de crânio com área de sangramento em lobo frontal direito. Discussão: Os distúrbios da coagulação são as manifestações sistêmicas mais comuns em acidentes botrópicos. A possibilidade de um sangramento mais grave ocorre devido à presença de enzimas na peçonha que atuam causando ruptura da integridade vascular. O tratamento precoce com soro específico é fator mais importante para um bom prognóstico. Conclusão: Complicações como sangramento de sistema nervoso central em acidentes botrópicos são raras e evitáveis se tratamento precoce.

DESCRITORES - Acidente ofídico, *Bothrops*, Coagulação Sanguínea.

INTRODUÇÃO

No Brasil, cerca de 90% dos acidentes registrados, são provocados por serpentes do gênero *bothrops*. São serpentes solenóglifas, possuem fosseta loreal e são muito agressivas, principalmente quando ameaçadas^{1,4}.

A peçonha do gênero *Bothrops* apresenta três ações básicas conhecidas: coagulante, hemorrágica e proteolítica. A sintomatologia depende das características do veneno, gravidade do acidente e condições inerentes a vítima². O efeito coagulante ocorre por formação de fibrina e ativação de fator X e o efeito hemorrágico ocorre por ação de hemorraginas que atuam na integridade do endotélio vascular^{4,3}.

Dor e edema são as manifestações clínicas mais comuns. Manifestações sistêmicas podem ocorrer, sendo hematúria, gengivorragia e sangramentos cutâneos as mais frequentes. Em alguns casos, é

possível evolução para um sangramento mais importante, como acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEH) e sangramento de trato gastrointestinal^{4,2}. Objetivo desse trabalho é relatar um caso de AVEH associado a acidente botrópico.

RELATO DE CASO

S.M, sexo feminino, 58 anos, procedente da região rural de Prudentópolis-PR, vítima de acidente ofídico em dorso de pé direito.

Admissão hospitalar com 3 horas de evolução. A paciente encontrava-se agitada, pressão arterial de 160 x 100 mmHg, frequência respiratória 22 irpm, frequência cardíaca de 93 bpm, saturação de O₂ 96% em ar ambiente e edema intenso em pé e tornozelo direito. Portadora de hipertensão arterial sistêmica (HAS), sem outras comorbidades. Exames laboratoriais com 22.000 plaquetas e alteração de coagulograma.

Trabalho Realizado no Centro de Controle de Envenenamentos de Curitiba.

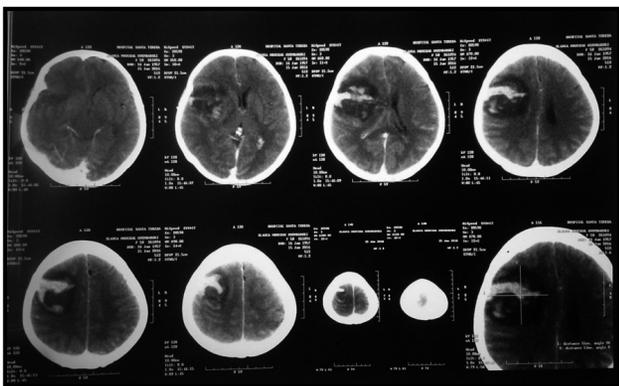
1 - Acadêmicos da Faculdade Evangélica do Paraná e estagiários do Centro de Controle de Envenenamentos de Curitiba.

2 - Coordenadores do Centro de Controle de Envenenamentos de Curitiba.

Após contato com o Centro de Controle de Envenenamentos de Curitiba, o ofidismo classificado como acidente botrópico moderado e orientado tratamento específico com 8 ampolas de soro antibotrópico (SAB). Soroterapia foi instituída após 10 horas entre admissão e indicação de tratamento específico.

Há 12 horas do acidente, a paciente passou apresentar quadro clínico de confusão mental, oligúria, equimoses difusas e hemiparesia à esquerda. Tomografia computadorizada de crânio evidenciou AVEH em lobo frontal direito (figura 1). Não foi instituído nenhum tratamento específico para o sangramento de sistema nervoso central. Paciente recebeu alta após 14 dias com seqüela de hemiparesia em dimídio esquerdo.

FIGURA 1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO SEQUENCIAL COM ÁREA DE SANGRAMENTO EM LOBO FRONTAL À DIREITA.



DISCUSSÃO

O gênero *Bothrops* é responsável por 70% dos acidentes ofídicos no estado do Paraná. Manifestações locais como edema, dor e bolhas são frequentes e precoces em um acidente botrópico^{7,8}. Entre as manifestações sistêmicas, os distúrbios da coagulação sanguínea são os mais frequentes¹. Tais distúrbios contribuíram para o quadro de AVEH, bem como para a apresentação de equimoses difusas no caso relatado.

O acidente vascular cerebral hemorrágico é caracterizado pelo sangramento intraparenquimatoso, cerebelar ou em tronco cerebral. De maneira geral, ocorre a ruptura de um pequeno vaso penetrante, ocasionando manifestações clínicas pelo extravasamento de sangue sob pressão no tecido cerebral^{9,10}. No caso em questão, a paciente apresentou quadro de confusão mental,

hemiparesia à esquerda e oligúria, enquadrando o caso como um típico quadro agudo de AVEH. O exame laboratorial demonstrou plaquetopenia de 22.000, corroborando para tal desfecho.

A hipertensão arterial sistêmica, conforme descrito em literatura, é a principal causa de AVEH, ocasionando uma elevação de 3 a 4 vezes do risco de se ter uma hemorragia intracerebral^{5,10}. Assim, pode-se deduzir que o quadro hipertensivo da paciente, associado aos distúrbios hemorrágicos e de coagulação decorrentes do ofidismo foram fatores determinantes para a instalação da hemorragia no SNC.

As manifestações hemorrágicas em um acidente botrópico são provenientes da ação das hemorraginas, enzimas presentes na peçonha, que atuam na membrana basal do endotélio vascular, degradando as proteínas dos componentes da lâmina basal e tornando o vaso instável^{5,6}. Outras propriedades da peçonha, como a ação coagulante ativando fator X e protombina e presença de metaloproteínases, que também digerem a matriz extracelular, são fatores que potencializam o risco de um sangramento mais importante como um AVEH^{4,7}.

O efeito do soro antibotrópico, quando administrado precocemente, atua neutralizando as toxinas da peçonha no sangue e depois, possivelmente, nos tecidos⁴. O tratamento com soro específico contribui para o melhor prognóstico e constitui a medida mais eficaz para evitar complicações de um acidente ofídico^{2,5,6}. No caso relatado, a soroterapia só foi instituída 10 horas após a admissão hospitalar. O retardo no tratamento específico, fatores intrínsecos relacionados à paciente e características da peçonha foram primordiais para evolução desfavorável do caso clínico.

CONCLUSÃO

O gênero *Bothrops* é responsável pelo acidente ofídico de maior importância epidemiológica para o país. Na grande maioria dos casos, as manifestações clínicas mais comuns são locais e sem outras repercussões sistêmicas. Contudo, complicações como o AVEH, mesmo que incomuns, podem ocorrer. O reconhecimento sobre tipo de ofidismo e a instituição de um tratamento específico precoce e correto são as medidas mais importantes para se evitar uma evolução atípica de um acidente com serpente peçonhenta.

Carraro CS, Siqueira DED, Dadalto EO, Kleina LR, Entres M, Carvalho PP. Hemorrhagic encephalic vascular accident in ofidismo by serpent of the *bothrops* gender. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):42-44.

ABSTRACT - Introduction: In Brazil, 90% of ophidian accidents are caused by the genus *bothrops*, which venom has cytotoxic, vasculotoxic and coagulant action. This symptomatology depends on the venom, severity and conditions related to the victim. Case: S.M, female, 58 years old, victim of snakebite on the right foot. Hospital admission with intense edema in the foot and right ankle. Evolution with a picture of mental confusion and hemiparesis on the left.

Computed tomography of the skull with bleeding area in the right frontal lobe. Discussion: Coagulation disorders are the most common systemic manifestations of botropic accident. The possibility of a more serious bleeding occurs due to the presence of enzymes in the poison of snake that act causing rupture of the vascular integrity. Early treatment with specific serum is the most important factor for a good prognosis. Conclusion: Complications such as central nervous system bleeding in bothropic accidents are rare and preventable when established early treatment.

KEYWORDS - Snake Bites, *Bothrops*, Blood Coagulation.

REFERÊNCIAS

1. Barraviera B. Acidentes Ofídicos. In: Veronesi R, Focaccia R, editores. Tratado de Infectologia. 1ª ed. São Paulo (SP): Atheneu; 1996. p.1562-1567.
 2. Bochner R, Struchiner CJ. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. CSP 2003; 19:7-16.
 3. Cunha EM, Martins OA. Principais compostos químicos presente nos venenos de cobras dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* – Uma Revisão. Revista Eletrônica de Educação e Ciência 2012; 2(2): 21-26.
 4. Filho AA, Campolina D, Dias MB. Toxicologia na prática clínica. Folium 2001; 1: 232-235.
 5. Gagliardi RJ, Raffin CN, Fábio SRC. Tratamento da fase aguda do acidente vascular cerebral. Acad Bras Neurol 2001; p.1-13.
 6. Isla M, Málaga O, Yarlaqué A. Características bioquímicas y acción biológica de una hemorragina del veneno de una hemorragina del veneno de *Bothrops brazili*. An Fac Med Peru, 2003; 64:159-166.
 7. Ministério da saúde. Guia brasileiro de vigilância epidemiológica. Brasília : Executiva; 2014. 719-741.
 8. Moreno E, Andrade MQ, Silva RML, Tavares-Neto J. Características clínico epidemiológicas dos acidentes ofídicos em Rio Branco, Acre. Rev Soc Bras Med Trop 2005; 38:15-21.
 9. Mosquera A, Idrovo LA, Tafur A, Del Brutto OH. Stroke following *Bothrops* spp. Snakebite. Neurology 2003; 60:1577-1580.
 10. Zivin JA. Doença Vascular Cerebral Hemorrágica. In: Goldaman A, editor. Tratado de Medicina Interna. 22ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier; 2005; p. 2694.
-

ADENOMA ADRENAL: SÍNDROME DE CONN COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HIPERTENSÃO SECUNDÁRIA APÓS DOAÇÃO RENAL INTERVIVOS.

ADRENAL ADENOMA: CONN'S SYNDROME AS SECONDARY HYPERTENSION DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN LIVE KIDNEY DONATION.

César Augusto **BROSKA JÚNIOR**¹, Lucas Sfier **GALDINO**¹, Michael Christian Ramos **HENNICH**¹, Rudinei **BRUNETTO**¹, Rodolfo Barquet **MEORIN**¹, Cyro César de **OLIVERIA**².

Rev. Méd. Paraná/1456

Broska Júnior CA, Galdino LS, Hennich MCR, Brunetto R, Meorin RB, Oliveria CC. Adenoma adrenal: Síndrome de Conn como diagnóstico diferencial de hipertensão secundária após doação renal intervivos. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):45-47.

RESUMO - Introdução: A hipertensão arterial geralmente é primária, porém 10% tem causa secundária, comumente representada por distúrbios endócrinos como um adenoma produtor de aldosterona, passível de cura com a cirurgia. Caso clínico: mulher com história de doação renal esquerda em 2003 iniciou em 2015 com hipertensão de difícil controle clínico. Na investigação foi encontrado adenoma adrenal esquerdo (tomografia) associado a supressão da renina plasmática e elevação da relação aldosterona/renina. Realizada adrenalectomia videolaparoscópica esquerda sem intercorrências e no momento paciente com remissão completa do quadro hipertensivo. Discussão: O hiperaldosteronismo primário caracteriza-se pelo aumento da secreção de aldosterona, em geral decorrentes de um adenoma adrenal autônomo. Atinge 3-22% da população de hipertensos e o tratamento compreende a ressecção completa do adenoma, em geral por videolaparoscopia. Conclusão: o adenoma de adrenal deve ser lembrado como causa de HAS secundária e a abordagem retroperitoneal prévia não contraindica a intervenção videolaparoscópica.

DESCRITORES - Adenoma, Hipertensão, Neoplasias do Córtex Suprarrenal.

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica é umas das principais causas de morbimortalidade no ocidente. O tratamento é difícil, demorado, envolve a atuação persistente de uma equipe multidisciplinar e não é incomum a ocorrência de complicações decorrentes da própria progressão da doença ou das múltiplas sessões de diálise. Atualmente a única cura disponível é o transplante renal, opção que está se tornando cada vez mais segura com o advento de novos imunossuppressores, melhora da técnica cirúrgica e maior conhecimentos dos mecanismos de rejeição.^{1,2}

Os maiores conhecimentos sobre imunologia, mecanismos de rejeição, aprimoramento de técnicas minimamente invasivas permitiu um maior acesso

dos pacientes ao transplante renal através do doador vivo. Antes da doação do rim, em geral por videolaparoscopia, são realizados exames laboratoriais e de imagem no doador que permitam o estudo da anatomia e viabilidade do órgão. Também é função desses exames a detecção de doenças que contraindiquem ou a nefrectomia do doador ou o implante no receptor.^{1,2}

A hipertensão arterial sistêmica afeta grande parte da população ocidental. A maior parte dos casos é dita essencial, ou seja, não possui uma causa identificável. Uma pequena parcela da população (3-5%) desenvolve HAS secundário a alterações endócrinas (hiperaldoesteronismo primário, feocromocitomas, hipertireoidismo) ou anatômicas (coarctação de aorta, hipertensão renovascular), cuja

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

1 - Residentes de urologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

2 - Preceptor da residência de urologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

correção pode levar a cura da HAS³.

O presente estudo pretende relatar uma paciente com hipertensão arterial secundária a um adenoma adrenal produtor de aldosterona, desenvolvido após nefrectomia aberta para doação renal em transplante intervivos.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 52 anos, começou acompanhamento médico devido hipertensão arterial sistêmica de início em outubro de 2015. O quadro clínico começou com HAS de difícil controle (necessário três classes diferentes de anti-hipertensivos para controle satisfatório da HAS) associado a episódios de ansiedade e palpitações durante crises hipertensivas. Houve também cefaleia occipital de padrão pulsátil. Paciente referiu que houve ganho de 15 kg no período associado a edema de membros inferiores. Nega presença de hipertensão prévia. Começou a apresentar intolerância à glicose, controlado com dieta. A paciente apresentava hipotireoidismo em tratamento com levotiroxina. Nega presença de outras comorbidades.

Em 2003 paciente realizou nefrectomia esquerda através de incisão subcostal, para doação em transplante renal intervivos. Nega outras cirurgias ou procedimentos.

Paciente sem alterações significativas ao exame físico além de leve edema em membros inferiores, importante obesidade abdominal e presença de incisão subcostal a esquerda.

Iniciado investigação hormonal em fevereiro de 2016 suspeitando-se de causa secundária de hipertensão. Paciente apresentou glicose de jejum 172 mg/dl, creatinina 0,75 mg/dl, LDH 226 U/L, HB 12,7g/dl, VG37,6%, K 3,8 mmol/L, ACTH inferior 5 pg/ml, cortisol pela manhã 11 ng/dl, androstenediona 0,34 ng/dl, S-DHEA 19,4 microg/dl, testosterona total 12,98 ng/dl, metanefrinas totais 660 microg/ urina 24 h (até 1000 microg/ urina 24 h), metanefrina 59 microg/ urina 24 h (até 320 microg/ urina 24 h), normetanefrina 355 microg/ urina 24 h (até 390 microg/ urina 24 h), aldosterona 9,1 ng/dl (normal entre 2,5 e 31,5 ng/dl), atividade da renina menor 0,2, relação aldosterona/atividade da renina 60.

A tomografia e a ressonância mostraram ausência de rim em loja renal esquerda, nódulo adrenal esquerdo medindo 2,3 X 2 cm com coeficiente de atenuação compatível com adenoma e gordura no interior.

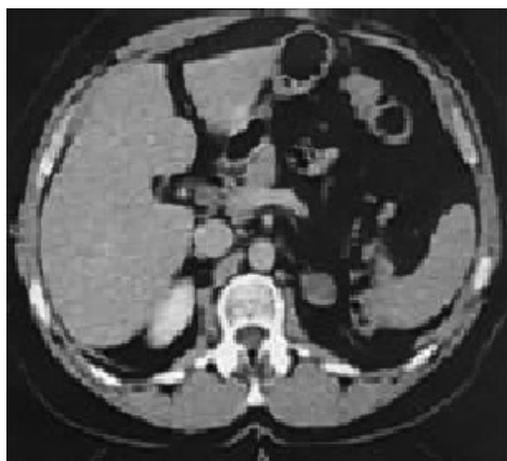
O quadro clínico associado ao perfil hormonal e a presença de adenoma a esquerda permitiu fechar o diagnóstico de adenoma adrenal produtor de aldosterona.

Paciente realizou adrenalectomia videolaparoscópica a esquerda por técnica transperitoneal. Foi encontrado algumas aderências intraperitoneais e moderada fibrose retroperitoneal secundário a captação renal realizada em 2003. A adrenalectomia foi realizada sem in-

tercorrências. A análise da patologia confirmou se tratar de um adenoma.

O paciente ficou dois dias internado no hospital, sem intercorrências clínicas ou pós-operatórias. No momento em acompanhamento no ambulatório da equipe de urologia, com remissão do quadro hipertensivo e de intolerância à glicose.

FIGURA 1. TOMOGRAFIA DEMONSTRANDO ADENOMA DE ADRENAL A ESQUERDA



DISCUSSÃO

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é um conjunto de doenças que se caracteriza pelo aumento autônomo da secreção de aldosterona independente do controle renina-angiotensina-aldosterona. A prevalência varia entre 3-22% na população de hipertensos sendo mais comum nos hipertensos graves. São causadas pela hiperplasia adrenal (uni ou bilateral), carcinoma de adrenal, tumores ectópicos secretores de aldosterona e pelo aldosteronoma, sendo nesse último caso denominado síndrome de Conn.^{3,4}

A maior parte dos casos de HAP decorre de um adenoma produtor de aldosterona (50-60%). O excesso de aldosterona acarreta maior absorção de sódio no rim e conseqüentemente água, elevando a pressão arterial. A absorção de sódio e água ocorre à custa de hidrogênio e potássio, podendo gerar hipocalcemia e alcalose metabólica, embora menos comuns (9-37%).³

O quadro clínico caracteriza-se por HAS de difícil controle, sendo frequente o emprego de três ou quatro classes medicamentosas diferentes. A HAS não difere de outras síndromes hipertensivas mas pode apresentar hipotensão ortostática sem taquicardia reflexa. Cefaleia, noctúria, escotomas e zumbidos são queixas inespecíficas.^{4,5} Para a manifestação de sintomas de hipocalcemia, visto que o corpo possui grandes reservas intracelulares de potássio, são necessários anos sem tratamento adequado, portando níveis normais de potássio não excluem o diagnóstico de HAP.⁴ Manifestação de parestesia, parestesias, câibra, polaciúria, astenia e arritmias ou intolerância à glicose são sinais de hipocalcemia.⁵

A investigação baseia-se na dosagem da aldosterona plasmática, da atividade da renina plasmática e relação aldosterona plasmática/atividade da renina plasmática (deve ser maior que 20). O diagnóstico de HAP pode ser confirmado com sobrecarga oral de sódio ou teste de supressão com captopril ou fludrocortisona. Nos casos típicos (aldosterona elevada, hipocalcemia, relação maior 40) os testes confirmatórios podem ser dispensados e iniciar a investigação do sítio produtor através de exames de imagem.^{5,6}

A investigação por imagem é feita com tomografia computadorizada de abdome, garantindo a detecção de tumores em mais de 95% dos casos. A ressonância não é superior. O ultrassom não possui resolução suficiente.^{5,6} A tomografia sem contraste é um exame barato que permite diferenciar massas benignas de malignas, contudo não diferencia massas funcionantes de não funcionante, sendo para isso necessário a análise metabólica. Os adenomas possuem gordura em seu interior o que diminui seu coeficiente de atenuação. Também excretam o contraste mais rapidamente, diferente de massas malignas. O tamanho também é importante para suspeição de malignidade. Quanto menor a glândula maior a chance de benignidade, sendo o ponto chave entre 3-5cm, acima do qual todas têm grande potencial de malignidade e portanto necessitam de cirurgia.⁷

No caso de resultados conflitantes entre imagem e bioquímica (exemplo: bioquímica sugestiva de hiperplasia adrenal, porém TAC com achado de adenoma) sugere-se a cateterização seletiva da veia adrenal de cada lado, pois a lateralização da secreção sugere adenoma e o contrário sugere hiperplasia.^{5,6}

O padrão ouro para o tratamento de lesões adrenais benignas é a cirurgia videolaparoscópica, que permite acesso melhor e mais fácil aos vasos suprarrenais, em especial no lado direito. Ela também está relacionada a menor dor no pós-operatório, menor tempo de internamento e menores perdas sanguíneas, conferindo, portanto, vantagem ao paciente⁸. Pode ser feito tanto através de técnica transperitoneal ou retroperitoneal, ficando a escolha a cargo do cirurgião, uma vez que ambas apresentam o mesmo índice de resolatividade e complicações^{9,10,11}.

CONCLUSÃO

As causas secundárias de hipertensão devem ser lembradas em especial quando de surgimento recente e de difícil controle. O adenoma funcionante de adrenal pode ter surgimento esporádico e deve ser tratado com técnica videolaparoscópica, não sendo contraindicação a presença de abordagem retroperitoneal prévia.

Broska Júnior CA, Galdino LS, Hennich MCR, Brunetto R, Meorin RB, Oliveria CC. Adrenal adenoma: Conn's syndrome as secondary hypertension differential diagnosis in live kidney donation. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):45-47.

ABSTRACT - Introduction: Usually, 10% of the patients with hypertension have secondary causes, commonly represented by endocrine disorders with an aldosterone producing adenoma, which can be cured with surgery. Case report: a woman with a history of left kidney donation in 2003 started in 2015 with refractory hypertension. During the investigation, after a CT Scan, a left adrenal adenoma was found, associated with plasma renin suppression and elevated aldosterone/renin ratio. Videolaparoscopic left adrenalectomy was performed and, today, the patient has complete remission of the hypertensive condition. Discussion: Primary hyperaldosteronism is characterized by increased aldosterone secretion, usually due to an autonomic adrenal adenoma. It affects 3-22% of the hypertensive population and the treatment comprises complete resection of the adenoma. Conclusion: Adrenal adenoma should be remembered as a cause of secondary hypertension disease and the previous retroperitoneal approach does not contraindicate the laparoscopic intervention.

KEYWORDS - Adenoma, Hypertension, Adrenal Cortex Neoplasms.

REFERÊNCIAS

- Fontes da Costa YR. A transplantação renal: o pós transplante imediato. Coimbra. Tese (trabalho de conclusão de curso) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2009. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/27553/1/A%20Transplanta%C3%A7%C3%A3o%20Renal,%20O%20P%C3%B3s-Transplante%20Imediato.pdf>
- Fernandes RC. Transplante renal. In: Nardozza Júnior A, Zerati Filho M, Reis RB. Urologia Fundamental. São Paulo, Planmark, 2010. pag 107-17.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010; 95(1 supl.1): 1-51
- Passos VQ, Martins LAL, Pereira MAA, Kater CE. Hiperaldosteronismo primário revisitado. Arq Bras Endocrinol Metab, Jun 2001; 45(3): 285-301.
- Kater EC. Hiperaldosteronismo primário. Arq Bras Endocrinol Metab, Fev 2002; 46(1):106-15.
- Fochesatto Filho L, Barros E. Medicina Interna na Prática Clínica. Porto Alegre: Artmed; 2013. Disponível em: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/5621/hiperaldoesteronismo_primario.htm
- Colegio brasileiro de radiologia. Massa adrenal descoberta incidentalmente. Disponível em: http://cbr.org.br/wp-content/biblioteca-cientifica/v2/02_01.pdf. Último acesso em 22 de novembro de 2016.
- Serra C. Metástases suprarrenais. Revista Portuguesa de Cirurgia (2015) (32):27-34
- Castro D, Abaúnza MC, Vargas EJ, Márquez JN, Guevara A. Cirugía laparoscópica en un paciente con mielolipoma suprarrenal derecho. Rev Colomb Cir. 2015;30:317-24
- Da Silva ECFP, Viamontez F, Silva VS, Andrade A, Neto GJ, Gomes CP et al. Hemorrhagic adrenal cyst. Einstein. 2012;10(1):96-9
- Pomar AP, Bianchi A, Bonnin PJ, Martinez JH, Argente XFG. Laparoscopic adrenalectomy: initial experience of 57 cases. Ann. Ital. Chir. Sep-Oct 2014; 85 (5): 438-42

ENCERRAMENTO PLÁSTICO COMO ALTERNATIVA A CIRURGIA NO TRATAMENTO DA GASTROSKUISE: RELATO DE UM CASO.

PLASTIC CLOSURE AS AN ALTERNATIVE TO SURGICAL APPROACH ON GASTROCHISIS THERAPY: A CASE REPORT.

Thais Ariela Machado **Brites**¹, Talita Ribeiro **DA SILVA**², Hugo Akio **HASEGAWA**², Raquel **BERTOLDO**², Ana Cláudia Janiszewski **GOES**², Carolina Tabata **COSTA**², Dafne Luana **BAYER**², Marília Burdini **BORGUI**².

Rev. Méd. Paraná/1457

Brites TAM, Da Silva TR, Hasegawa HA, Bertoldo R, Goes ACJ, Costa CT, Bayer DL, Borgui MB. Encerramento plástico como alternativa a cirurgia no tratamento da gastrosquise: relato de um caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):48-51.

RESUMO - Introdução: Gastrosquise é um defeito congênito da parede abdominal anterior, com herniação de órgãos abdominais. As técnicas terapêuticas existentes são: encerramento primário, estadiado, pressão negativa e mais atualmente o encerramento plástico (EP). Sendo assim, o objetivo desse estudo é relatar a primeira aplicação do EP de uma gastrosquise no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Relato de caso: Recém-nato de 36 semanas, gastrosquise diagnosticada no segundo trimestre gestacional por ultrassonografia e submetido ao EP. Apresentava-se estável clinicamente, em ventilação mecânica com bom padrão respiratório extubado no oitavo dia, alimentação enteral com 15 dias e alta hospitalar em 32 dias. Discussão: O EP é uma alternativa ao encerramento primário, evitando-se a intervenção cirúrgica; tem como vantagens permanência do umbigo centralizado, sem cicatriz linear, diminuição do número de dias de ventilação mecânica e alimentação entérica. Conclusão: o EP apresenta-se como excelente opção ao tratamento cirúrgico convencional, representando uma técnica mais rápida e prática.

DESCRITORES - Defeito da parede abdominal anterior, Gastrosquise, Diagnóstico, Tratamento.

INTRODUÇÃO

A gastrosquise, também conhecida por laparoscopia, é um dos mais comuns defeitos congênitos da parede abdominal anterior. Tal anomalia possui uma localização para-umbilical, à direita do cordão umbilical, contudo sem envolvê-lo, o orifício de abertura da parede abdominal anterior permite a herniação extraperitoneal de vísceras abdominais, com uma maior predileção por intestino delgado e grosso¹.

Em relação aos dados epidemiológicos, estima-se que a incidência seja cerca de 0,5 – 4,5 casos por 10 000 natos vivos². Em relação a taxa de mortalidade, essa varia de 5% em países desenvolvidos a 43% em países subdesenvolvidos³.

Ao que tange os fatores de risco, idade materna jovem, nulíparas, baixo estatuto socioeconômi-

co, bem como uso de aspirina, ibuprofeno, pseudoefedrina, álcool, drogas ilícitas e tabacos, são os principais⁴.

O diagnóstico pode ser garantido com o uso de ecografia, sendo esse o exame de imagem de primeira linha usado durante a gravidez. A ecografia pré-natal às 20 semanas tem uma sensibilidade diagnóstica de, aproximadamente, 83% e uma especificidade de 95%. Contudo, se a ecografia for empregada de forma transvaginal, o diagnóstico pode ser feito a partir de 12 semanas de gestação^{1,5}.

O tratamento de tal anomalia consiste na abordagem inicial do paciente. Concluída a abordagem inicial, o passo seguinte no tratamento da gastrosquise engloba, genericamente, duas modalidades: redução e encerramento primário, ou redução estadiada com aplicação de silo ou terapia de pressão negativa e encerramento tardio/secundário⁶.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC).
1 - Médica pediatra neonatologista do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.
2 - Acadêmicos de medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

Contudo, no ano de 2004, SANDLER e seus colaboradores descreveram uma técnica sem sutura para o encerramento da gastrosquise: o encerramento plástico, tendo a sua segurança sido confirmada por diversos centros⁷.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo é relatar o primeiro caso de aplicação de encerramento plástico como alternativa a cirurgia no tratamento da gastrosquise no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC).

RELATO DE CASO

Recém nato (RN), do sexo masculino, com idade gestacional de 36 semanas e 3 dias, capurro de 35 semanas e 5 dias, Apgar 9\9, 1915 gramas, 40 cm de estatura. Optou-se por parto cesárea, a bolsa foi rota no ato, com líquido amniótico claro e com grumos, sem intercorrências.

O RN apresentava ultrassonografia de segundo trimestre gestacional, demonstrando gastrosquise medindo 5,07 x 6,7 cm, com defeito da parede abdominal de 1,37cm, e restrição do crescimento intra-uterino. Em relação à história materna: G2P0C1A0, 20 anos, hipotireoidismo controlado e sem intercorrências obstétricas prévias.

Após o nascimento do RN, foi realizada intubação orotraqueal, curativo estéril e iniciado a antibioticoterapia, na sequência foi realizado o encerramento plástico. No pós encerramento, o RN apresentava-se estável clinicamente, em ventilação mecânica com bom padrão respiratório, sendo extubado no oitavo dia, a alimentação parenteral foi suspensa com 15 dias e a alta hospitalar ocorreu com 32 dias.

FOTO A - IDENTIFICAÇÃO DA GASTROSKUISE LOGO APÓS O NASCIMENTO.



FOTO B - PÓS-ENCERRAMENTO PLÁSTICO IMEDIATO.



FOTO C - DUAS SEMANAS APÓS O ENCERRAMENTO PLÁSTICO, COM NOTÁVEL TECIDO DE GRANULAÇÃO.



FOTO D - QUATRO SEMANAS APÓS O ENCERRAMENTO PLÁSTICO.



DISCUSSÃO

O encerramento plástico se fundamentou como uma alternativa ao encerramento da gastrosquise com sutura. A técnica consiste no encerramento dos órgãos abdominais para dentro da cavidade abdominal, contudo sem realizar sutura da parede abdominal anterior. Com isso, o crescimento de tecido de granulação e epitelização ocorre com o tempo, levando a que o defeito encerre espontaneamente por contração circunferen-

cial e a pele por segunda intenção, evitando-se, assim, a intervenção cirúrgica ⁸.

Esta técnica permite com que o RN permaneça com o umbigo centralizado, sem nenhuma cicatriz linear, diferentemente com o que ocorre no encerramento primário. Porém, este tipo de encerramento só é possível em casos de defeitos pequenos e sem tensão elevada na parede ⁹.

A literatura aponta ainda que comparativamente com o encerramento primário, observa-se uma diminuição no número de dias de ventilação mecânica, talvez devido a menores pressões intra-abdominais e menor impacto na excursão diafragmática, resultando numa melhor mecânica ventilatória ^{9,10}. Contudo, tal situação não foi observada no presente estudo, onde o RN permaneceu em ventilação mecânica por 8 dias.

Por outro lado, as crianças tratadas com o encerramento plástico demoraram menos dias para atingir a alimentação entérica, comparado com os RN tratados com silo e encerramento primário. O início mais precoce da alimentação enteral pode diminuir o risco de doença hepática colestática, infecção bacteriana e sepse ⁹. A diminuição de dias de alimentação parenteral total (APT) foi notada no presente estudo, onde o RN permaneceu apenas 15 dias em APT.

Devido a esses fatores, especula-se que o número de dias de internamento possa ser reduzido, salvo em casos que incluam prematuridade, anomalias cardíacas, alimentação oral pobre e entubação prolongada, o que contribuiu para o internamento prolongado em todas as técnicas de tratamento da gastrosquise ¹⁰. No presente estudo o RN permaneceu em internamento hospitalar por 32 dias.

Estudo retrospectivo publicado por BONNARD e colaboradores ¹¹, abordou 33 RN com gastrosquise, dos quais 11 foram submetidos a encerramento plástico, onde foi constatado o desenvolvimento de hérnias ventrais em 81,8% dos RN, concluindo-se que o encerramento plástico apresentava elevada associação com o desenvolvimento das hérnias umbilicais/ventrais, comparado com os outros dois grupos ($p = 0,001$). Contudo, apenas 1 em 5 RN necessitaram de reparação da referida hérnia, sugerindo que o defeito na aponeurose contrai e, com frequência, encerra espontaneamente, de uma forma similar às hérnias umbilicais simples pediátricas ⁹.

De modo geral, pode-se afirmar que o encerramento plástico descrito por SANDLER e seus colaboradores ¹² tem-se mostrado como uma excelente alternativa ao encerramento primário, evitando-se assim a intervenção cirúrgica.

CONCLUSÃO

A partir desse caso sugere-se que o encerramento plástico apresenta-se como excelente opção ao tratamento cirúrgico convencional, e por ser realizado em minutos, representa ainda uma técnica mais rápida e prática, sem necessidade de mobilizar grandes equipes. Além disso, foi possível inferir que o mesmo culminou com a redução do número de dias de APT, e de internamento hospitalar, além do ganho estético que é notavelmente superior ao encerramento primário.

Brites TAM, Da Silva TR, Hasegawa HA, Bertoldo R, Goes ACJ, Costa CT, Bayer DL, Borgui MB. Plastic closure as an alternative to surgical approach on gastroschisis therapy: a case report. *Rev. Méd. Paraná, Curitiba*, 2017;75(2):48-51.

ABSTRACT - Introduction: Gastroschisis is a congenital defect from the anterior abdominal wall, associated to abdominal organ herniation. The existent therapeutical techniques are: primary repair, constant negative pressure and, most recent, plasticclosure (PC). Thus, the objective of this study is to report the first use of primary repair for gastroschisis in our hospital. Case report: newborn, 36 weeks, diagnosed gastroschisis on the second trimester of pregnancy on ultrasound and submitted to PC. After procedure, presented clinically stable, on mechanical ventilation and normal respiratory pattern. Enteral fed in 15 days and discharged in 32 days. Discussion: PC is an alternative to the primary repair, avoiding the surgical intervention and has the advantages of umbilical centralization, no linear scar, reduced time in mechanical ventilation and precoce enteral feeding. Conclusion: PC is a fast and practical technique, representing a great alternative to the conventional surgical approach.

KEYWORDS - Anterior Wall Abdominal Defect, Gastroschisis, Diagnosis, Treatment.

REFERÊNCIAS

1. IONESCU S, MOCANU M, ANDREI B, BUNEA B, CARSTOVEANU C, GURITA A, et al. Differential diagnosis of abdominal wall defects - omphalocele versus gastroschisis. *Chirurgia*. 2014;109(1):7-14.
 2. BAUD D, LAUSMAN A, ALFARAJ MA, SEAWARD G, KINGDOM J, WINDRIM R, et al. Expectant management compared with elective delivery at 37 weeks for gastroschisis. *Obstetrics and gynecology*. 2013;121(5):990-8.
 3. SEKABIRA J, HADLEY GP. GASTROSCHISIS: A THIRD WORLD PERSPECTIVE. *Pediatric surgery international*. 2009;25(4):327-9.
 4. GOLDBAUM G, DALING J, MILHAM S. Risk factors for gastroschisis. *Teratology*. 1990;42(4):397-403. 10. C
 5. BARISIC I, CLEMENTI M, HAUSLER M, GJERGJA R, KERN J, STOLL C, et al. Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall de-
-

- fects by 19 European registries. *Ultrasound in obstetrics & gynecology, the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;18(4):309-16.
6. MORTELLARO VE, ST PETER SD, FIKE FB, ISLAM S. Review of the evidence on the closure of abdominal wall defects. *Pediatrics surgery international*. 2011;27(4):391-7.
 7. MCNAMARA WF, HARTIN CW, ESCOBAR MA, LEE YH. Outcome differences between gastroschisis repair methods. *The Journal of surgical research*. 2011;165(1):19-24.
 8. LAGAY CER, KELLEHER CM, LANGER JC. Neonatal abdominal wall defects. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2011;16(3):164-72.
 9. ORION KC, KREIN M, LIAO J, SHAABAN AF, PITCHER GJ, SHILYANSKY J. Outcomes of plastic closure in gastroschisis. *Surgery*. 2011;150(2):177-85.
 10. RIBOH J, ABRAJANO CT, GARBER K, HARTMAN G, BUTLER MA, ALBANESE CT, et al. Outcomes of sutureless gastroschisis closure. *Journal of pediatric surgery*. 2009;44(10):1947-51.
 11. BONNARD A, ZAMAKHSHARY M, DE SILVA N, GERSTLE JT. Non-operative management of gastroschisis: a case-matched study. *Pediatrics surgery international*. 2008;24(7):767-71.
 12. SANDLER A, LAWRENCE J, MEEHAN J, PHEARMAN L, SOPER R. A "plastic" sutureless abdominal wall closure in gastroschisis. *Journal of pediatric surgery*. 2004;39(5):738-41.
-

LITÍASE RENAL GIGANTE: EXTRAÇÃO VIDEOLAPAROSCÓPICA EM PACIENTE COM PIELOLITOTOMIA ABERTA PRÉVIA.

GIANT NEPHROLITHIASIS: VIDEOLAPAROSCOPIC EXTRACTION IN A PATIENT WITH PRIOR CONVENTIONAL PIELOLITOTOMY.

César Augusto **BROSKA JÚNIOR**¹, Jose Eduardo Dias **MOREIRA**¹, Lucas Sfier **GALDINO**¹, Michael Christian Ramos **HENNICH**¹, Rudinei **BRUNETTO**¹, Cyro César de **OLIVERIA**².

Rev. Méd. Paraná/1458

Broska Júnior CA, Moreira JED, Galdino LS, Hennich MCR, Brunetto R, Oliveira CC. Litíase renal gigante: extração videolaparoscópica em paciente com pielolitotomia aberta prévia. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):52-55.

RESUMO - Introdução: Litíase é uma afecção comum de causas variáveis com uma clínica compreendendo desde indivíduos assintomáticos até cólicas incapacitantes e insuficiência renal. O tratamento envolve técnicas minimamente invasivas, porém em certas situações, modalidades convencionais são bastante utilizadas, em geral adaptadas para a videolaparoscópica. Caso clínico: homem 55 anos, queixa de lombalgia recente com história de pielolitotomia aberta em 2011 por cálculo pélvico à esquerda. Realizou uma tomografia que evidenciou cálculo coraliforme esquerdo de 57 mm, totalmente removido por pielolitotomia videolaparoscópica transperitoneal. Discussão: Cálculos renais são tratados por nefrolitotripsia percutânea associada a outras modalidades pouco invasivas, no entanto é caro e não disponível em todos os serviços. A videolaparoscopia é factível em casos selecionados, com resolutividade igual ou superior a nefrolitotripsia percutânea e índices de complicações tão baixos quanto. Conclusão: a pielolitotomia videolaparoscópica é eficaz e segura, mesmo naqueles com cirurgia renal prévia, sendo alternativa em pacientes com anatomia favorável.

DESCRITORES - Nefrolitíase, Rim, Laparoscopia.

INTRODUÇÃO

A litíase urinária é uma das afecções urológicas mais comuns, afetando 5-15% da população. Em geral a formação ocorre por supersaturação de determinados sais presentes na urina (oxalato, cálcio, cistina) aliado a baixa ingestão hídrica, deficiência de fatores antilítogênicos associado a alteração de pH induzido ou não por infecções. Ocorre com maior frequência em homens, brancos, jovens (entre a terceira e quinta década de vida), obesos, apresentando uma característica de recorrência em grande parte dos casos.^{1, 2, 3}

A litíase urinária pode apresentar vários tipos de manifestações clínicas, variando de dor lombar crônica associado a episódios de ITU de repetição (cálculos coraliformes, completos ou não), cólicas ureterais (cálculos em ureter) e sintomas urinários baixos associados a retenção (litíase vesical ou ure-

tral). O diagnóstico é suspeitado pela clínica do paciente e confirmado com exames de imagem sendo a tomografia de abdome e pelve sem contraste o padrão ouro para a detecção de cálculos no rim, ureter e bexiga aliada ao fato que permite a mensuração da densidade, visualização de cálculos radiotransparentes à radiografia de abdome e análise da anatomia do paciente de modo a elaborar alguma estratégia de intervenção. A radiografia simples associado à ultrassonografia podem ser utilizados num primeiro atendimento em serviços de emergência para o diagnóstico.^{2, 3}

O tratamento do cálculo baseia-se na localização, tamanho e sinais de urgência obstrutiva (insuficiência renal aguda pós renal, sepsis de foco urinário, dor refratária a medidas clínicas). Cálculos menores que 5mm podem ser tratados de maneira conservadora enquanto que maiores pode-se fazer ureterolitotripsia (semi-rígida ou flexível), litotripsia

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

1 - Residentes de urologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

2 - Preceptor da residência de urologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

extracorpórea (LECO) ou cirurgia renal percutânea em casos de cálculos não favoráveis a LECO. A cirurgia aberta ou laparoscópica é reservada a casos em que não se disponha de material para acessos minimamente invasivos, falha de outros métodos ou quando a anatomia do paciente ou do cálculo não permitam acessos minimamente invasivos.³

O presente estudo pretende relatar a retirada de um cálculo de pelve renal gigante por pielolitomia laparoscópica de um paciente com cirurgia renal previa.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 55 anos, faz acompanhamento no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba por litíase urinária de repetição. Obeso, nega tratamento de comorbidades clínicas.

Iniciou tratamento em 2011 devido à lombalgia crônica, sendo diagnosticado cálculo em pelve renal e submetido à pielolitomia aberta esquerda com implante de duplo j através de incisão subcostal, sem intercorrências durante procedimento e internamento.

Retorna ao ambulatório de urologia em 2015 por novas queixas de lombalgia crônica bilateral com necessidade frequente de analgesia em pronto socorro. A queixa é mais proeminente à direita, sem relação com exercício físico ou horário do dia. Nega episódios de cólicas renais. Sem alteração no exame físico.

Realizado tomografia de abdome e pelve sem contraste (06/2015) que evidenciou no rim direito duas calcificações em cálices superiores medindo 6,8mm e 5,1mm (622 UH) e outro em cálice inferior medindo 20 mm (1383 UH). No rim esquerdo foi encontrado cálculo medindo 57 mm (1551 UH) em pelve renal com extensão para cálices, associado à dilatação pielocalicial.

Realizado pielolitomia videolaparoscópica à direita com retirada de cálculos em pelve e cálice inferior e parte dos cálculos em cálice superior. Na radiografia de controle pós-operatória foi evidenciado cálculo residual em topografia de cálice superior. Procedimento transcorreu sem intercorrência e paciente foi de alta no terceiro dia de pós-operatório.

Paciente internou novamente dia 22.02.2016 para pielolitomia esquerda. Optado por técnica videolaparoscópica.

Colocados trocâteres em posição habitual para acesso transperitoneal e verificada presença de múltiplas aderências e tecido fibrótico próximas ao hilo renal. Realizada identificação do ureter e através dele foi identificada pelve renal inferior, através da qual o cálculo foi acessado através de incisão linear com bisturi frio.

Retirado cálculo duro, irregular com aproximadamente 6 cm, ocupando toda a pelve renal esquerda e com extensão para cálices renais. Realizado implante de duplo J 6 FR aberto e sutura com vycril 3-0 pontos separados e drenagem da cavidade com penrose 3-0. Sem intercorrências durante a cirurgia.

Realizado nova tomografia 24.02.2016 para planejamento futuro de cálculo residual à direita, a qual mostrou ausência de cálculo residual em rim esquerdo e presença de cálculo de 18 mm em cálice superior de rim direito.

Paciente apresentou boa evolução pós-operatória, recebendo alta no segundo dia de pós-operatório e atualmente em acompanhamento no ambulatório de urologia do HUEC para abordagem de cálculo residual em rim direito.

FIGURA 1. RADIOGRAFIA DEMONSTRANDO CÁLCULO GIGANTE EM PELVE RENAL ESQUERDA



FIGURA 2. TOMOGRAFIA DEMONSTRANDO CÁLCULO GIGANTE EM PELVE RENAL ESQUERDA

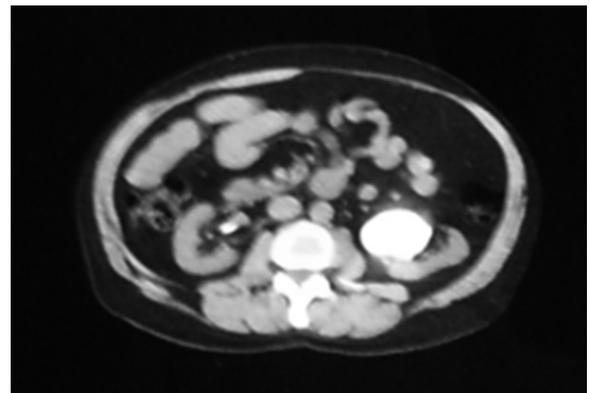


FIGURA 3. CÁLCULO GIGANTE DE PELVE RENAL APÓS EXTRAÇÃO VIDEOLAPAROSCÓPICA



FIGURA 4. RADIOGRAFIA DE CONTROLE APÓS EXTRAÇÃO VIDEOLAPAROSCÓPICA.



DISCUSSÃO

A litíase urinária pode se manifestar de diversas formas, em geral de acordo com o tamanho e a posição que o cálculo ocupa no sistema urinário. A conduta terapêutica varia desde a observação clínica de cálculos pequenos e assintomáticos localizados em cálices renais até grandes cirurgias abertas, em casos selecionados⁴.

A cirurgia para litíase renal por técnica convencional (nefrolitotomia anatrófica, nefrolitotomia, pielolitotomia) são cada vez menos usadas com o surgimento e aperfeiçoamento de técnicas minimamente invasivas como LECO, cirurgia renal percutânea e ureterolitotripsia flexível, por permitirem um menor tempo de internamento, serem menos associadas a comorbidades, complicação e dor pós operatória.^{1,4}

O cálculo localizado em pelve renal pode ser simples ou coraliforme. O cálculo coraliforme é definido como aquele que ocupa a pelve renal e se estende para parte dos sistemas caliciais (incompletos) ou se estende a todos os sistemas caliciais (completo). Em geral são associados à infecção crônica do trato urinário por bactérias produtoras de urease, que tornam o meio alcalino e propiciam a formação e agregação de estrutura. Essas bactérias também produzem um biofilme permitindo que elas façam parte da estrutura do cálculo,

impedindo que ocorra a esterilização da urina e a prevenção da litogênese a não ser que o cálculo seja removido.⁴ Em casos selecionados de pacientes com baixa expectativa de vida, muitas comorbidades que impeçam um procedimento invasivo pode ser realizado tratamento clínico com antibioticoterapia profilática associado a inibidores de urease^{4,5}.

O tratamento padrão para esses cálculos é portanto intervencionista. A LECO pode ser alternativa em cálculos moles (com densidade de menos de 1000UH) de preferência maiores que 1 cm e menores que 2 cm localizados em cálice médio e superiores.⁶ Massas maiores estariam associadas a falha terapêutica e maior chance de complicações obstrutivas devido a fragmentação da massa calcúlosa (rua de cálculos).

Cálculos maiores, irrespondíveis a LECO ou até cálculos menores que 1 cm virgens de tratamento são reservados para a cirurgia renal percutânea, procedimento seguro e com boa taxa resolutive. É utilizada em cálculos coraliformes completos, incompletos, e cálculos localizados somente em cálices renais. Tem o inconveniente de necessitar de grande investimento capital na aquisição de material para a realização do procedimento.⁴

Com o advento da cirurgia videolaparoscópica, as abordagens convencionais para litíase urinária ganharam um novo valor. Com a adaptação do instrumental para vídeo passaram a ser uma opção pouco invasiva para cálculos grandes, impactados que ou obtiveram falha com outros métodos terapêuticos ou são virgens de tratamento mas a chance de sucesso seria maior com a cirurgia convencional. A abordagem pode ser tanto extra como retroperitoneal, independente do lado e a presença de cirurgias abdominais prévias não contraindica o procedimento. O tamanho do cálculo fica entre 1,5 a 2,5 cm em geral localizados unicamente em pelve. São poucas as complicações intra e pós-operatórias, com o paciente recebendo alta em geral após dois dias de internamento.⁷

CONCLUSÃO

A pielolitomia videolaparoscópica é uma abordagem segura e eficaz para casos selecionados de litíase mesmo com abordagem abdominal prévia, sendo uma opção plausível em serviços que não disponham de material para endourologia e possuam material e equipe com experiência em videolaparoscopia.

Broska Júnior CA, Moreira JED, Galdino LS, Hennich MCR, Brunetto R, Oliveira CC. Giant nephrolithiasis: videolaparoscopic extraction in a patient with prior conventional pielolitomy. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):52-55.

ABSTRACT - Introduction: Lithiasis is a common disorder of variable causes with a wide clinic range. The treatment involves minimally invasive techniques, but in certain situations, conventional modalities are widely used, usually adapted for videolaparoscopic. Case report: 55 year old male with recent low back pain and history of a pielolitomy in 2011 due to left pelvic calculus. The patient underwent a CT scan, which showed a 57 mm left coraliform calculus, completely removed by transperitoneal videolaparoscopic pyelolithotomy. Discussion: Renal calculi are better treated by percutaneous nephrolithotripsy associated with other noninvasive modalities, however it is expensive and not available in all services. Videolaparoscopy is feasible in selected cases, with an equal or greater resolution than percutaneous nephrolithotripsy and rates of complications as low as the percutaneous technique. Conclusion: videolaparoscopic pielolitomy is effective and safe, being an alternative in patients with favorable anatomy.

KEYWORDS - Nephrolithiasis, Kidney, Laparoscopy.

REFERÊNCIAS

1. Andy Petroianu A; Oliveria Neto JE; Alberti LR. Dados epidemiológicos da litíase renal em hospital de referência, em Belo Horizonte, Minas Gerais. Medicina, Ribeirão Preto, 34:85-88, jan/mar 2001.
 2. Freitas RMC, Silva, LC, Santos JLS, Tavares Júnior WC. Avaliação dos métodos de imagem no diagnóstico de urolitíase: revisão de literatura. RadiolBras 2004;37 (4):291-4
 3. KenjiMaedaMissima KM, Pedroso JL, Siniscalchi RT. Terapia Expulsiva Medicamentosa na Litíase Ureteral: Revisão de Literatura. Revista Ciências em Saúde v4, n 2, 2014
 4. Ferreira DC. Nefrolitotomia percutânea no tratamento da litíase renal – perspectiva atual. Universidade de Coimbra. Mar 2012.
 5. Mocano I, Amaral MC. Litíase coraliforme. RevClinHospProfDr Fernando Fonseca 2013; 2(1): 56-56
 6. Vanni VSS, Iwamoto MW, Scoppetta LRPD, Baroni RH, Farhat O, Longo JADC et al. Análise de parâmetros tomográficos para predição de sucesso no tratamento de cálculos urinários em uma única sessão de litotripsiaextra-corpórea. Urominas 2015 2(6): 8-12.
 7. Aníbal Wood Branco AW, Kondo W, Branco Filho AJ, Rangel M, George MA, Noda RW. Laparoscopia para cálculos renais e ureterais. Revbrasvi-deocir 2005;3(3): 152-157.
-

MIELOMENINGOCELE ROTA EM REGIÃO LOMBAR DE RECÉM NATO: RELATO DE UM CASO.

MYELOMENINGOCELE IN THE LUMBAR REGION OF A NEWBORN: CASE REPORT.

Juliana Baratella Andre **ROVEDA**¹, Thais Ariela Machado **Brites**¹, Marília Blum **GOMES**²,
Carlos Fernando **FAXINA**³, Sabrina Tristão **LONGO**³, Aline **NEPPEL**³, Gabriela **ASSUIT**³,
Luiza **DALAVECHIA**⁴, Eduardo Ramos **SAMPAIO**⁴.

Rev. Méd. Paraná/1459

Roveda JBA, Brites TAM, Gomes MB, Faxina CF, Longo ST, Neppel A, Assuit G, Dalavechia L, Sampaio ER. Mielomeningocele rota em região lombar de recém nato: relato de um caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):56-58.

RESUMO - Introdução: Mielomeningocele (MMC) é uma má formação congênita do sistema nervoso central decorrente de defeitos de fechamento do tubo neural nas primeiras semanas de gestação. Resulta numa abertura vertebral, musculofascial, cutânea e dural com protrusão e exposição da medula espinhal. Descrição do caso: Recém-nascido masculino, nascido via parto cesárea por malformação fetal. Presença de MMC rota em região lombar, com culturas negativas. Encaminhado à UTI neonatal. Submetido à correção de MMC rota. Orientado antibioticoterapia e posição Trendelenburg. Evolução sem intercorrências. Seguimento com neurocirurgia pediátrica e monitorização. Discussão: MMC ocorre quando meninges e medula espinhal herniam através do defeito ósseo produzido pela não fusão dos arcos vertebrais. Tratamento cirúrgico precoce é importante para correção da malformação, prevenção de infecções e diminuição de déficits neurológicos. Conclusão: Assistência precoce é importante para diminuir a incidência de sequelas, bem como adoção de medidas preventivas antes da concepção e na gestação.

DESCRITORES - Mielomeningocele, Espinha Bífida, Tubo Neural, Anomalias Congênitas.

INTRODUÇÃO

A mielomeningocele (MMC), também conhecida como espinha bífida, é uma má formação congênita do sistema nervoso central (SNC) decorrente de defeitos de fechamento do tubo neural (DFTN) nas primeiras quatro semanas de gestação. Mundialmente, a incidência de MMC é de 1 a 10 por 1000 nascidos vivos.⁴

O DFTN culmina em uma abertura vertebral, musculofascial, cutânea e dural com protrusão e exposição da medula espinhal. A espinha bífida pode ser oculta ou fechada, quando coberta por tecido cutâneo e aberta ou rota, quando há exposição do tecido nervoso. Espinha bífida rota se relaciona com anomalias mais precoces na embriologia do sistema nervoso quando comparado com a espinha

bífida fechada.^{2,7}

Os problemas comumente associados à MMC incluem graus variados de déficits neurológicos, sensoriais, motores, disfunções urogenitais e intestinais e malformações esqueléticas, podendo ocasionar morbidade e mortalidade significativa.^{2,3}

Relatamos um caso de mielomeningocele lombar rota.

DESCRIÇÃO DO CASO

Recém-nascido de V.F.R, mãe de 34 anos, cuja história obstétrica anterior demonstrou 3 gestações, sendo um parto normal e uma cesárea anteriores. A idade gestacional foi de 35+2 semanas. A tipagem sanguínea materna era B+, o VDRL era não reagente, HbsAg não reagente, HIV não reagente e a mãe

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

1 - Coordenadora da UTI neonatal do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e professora contratada da Faculdade Evangélica do Paraná na área de neonatologia.

2 - Médica residente em pediatria pelo Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

3 - Graduando (a) em medicina pela Faculdade Evangélica do Paraná.

4 - Graduando (a) em medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

era suscetível à toxoplasmose. Realizou 3 consultas de pré-natal, negou tabagismo, etilismo e uso de outras drogas. Negou doenças anteriores e também não apresentou doenças na gestação. No último exame de ecografia, constatou-se criança compatível com Síndrome de Arnold-Chiari tipo 2. Houve evolução para parto via cesárea por malformação fetal, ocorrendo ruptura da bolsa no ato, oligodrâmnio, líquido amniótico claro e com grumos e sem intercorrências.

Recém-nascido do sexo masculino, nasceu em 28/03/2017 às 11:55 horas.

Ao nascimento, apresentou-se em bom estado geral, ativo, reativo, com bom tônus, respiração espontânea e frequência cardíaca maior que 100. Escore de Apgar 9/9, peso 2850g, comprimento de 45cm, perímetro cefálico de 32,5cm e Capurro de 37 semanas. Recebido em campo aquecido e luvas estéreis. Presença de mielomeningocele em região lombar à inspeção, protegida com gaze e compressas estéreis e umedecidas. Ao exame físico, MV positivo bilateralmente, bulhas cardíacas rítmicas normo fonéticas e sem sopros. Abdome flácido, sem visceromegalias, cordão umbilical clampeado e com 3 vasos. Pulsos femorais presentes e simétricos. Manobra de Ortolani negativa. Ânus pérvio e presença de epispádia. Sem outras alterações. Estabelecido, portanto, diagnóstico de mielomeningocele e oligodrâmnio.

Paciente foi encaminhado à unidade de terapia intensiva neonatal em incubadora aquecida.

No primeiro dia já realizou intubação orotraqueal para realização da cirurgia. Exames de admissão normais (gasometria, hemograma, PCR, metabólicos). Tomografia de coluna lombossacral evidenciou a mielomeningocele. Também foi administrada morfina ao paciente. No primeiro dia a cultura apresentou-se negativa. O ecocardiograma evidenciou persistência do canal arterial em vias de fechamento. Também ao primeiro dia foi realizado cateterismo umbilical e a cirurgia para correção da mielomeningocele rota. Procedimento sem intercorrências com exames pós operatórios normais. Retornou à UTI neonatal para continuidade dos cuidados clínicos intensivos. Orientou-se antibioticoterapia com ampicilina e gentamicina (recebeu ampicilina 100mg/Kg/dose de 12 em 12 horas e gentamicina 4mg/Kg/dose de 24 em 24 horas, medicamentos os quais foram suspensos no quarto dia), decúbito ventral e posição Trendelenburg.

Apresentou também uma lesão linear de aproximadamente 3 cm, no sulco retroauricular direito, sem sofrimento de bordos, sem sangramento significativo. Foi realizada assepsia, anestesia e sutura com nylon 5.0. Apresentou bom aspecto e se manteve em acompanhamento.

No quarto dia, recebeu avaliação da neuropediatria, que constatou paciente em bom estado geral, hidratado, eupneico, reativo, exames cardíaco e pulmonar normais. Membros inferiores com boa mobilidade. Reflexos ++/4 em membros superiores, reflexo de

Moro presente, preensão palmar e plantar presentes, sucção presente.

Após uma semana, o ultrassom abdominal evidenciou bexiga com paredes minimamente espessadas, sem dilatação pielocalicial.

No vigésimo terceiro dia, após dias de acompanhamento e terapêutica adequada, apresentou-se estável, em berço aquecido, porém desligado. Em bom pós-operatório de mielomeningocele com raquisquise com ferida operatória limpa e seca, sem hiperemia, com curativo oclusivo. Com diurese efetiva e fazendo sondagem de 12 em 12 horas para retirada de resíduo miccional. Boa aceitação da dieta, sem vômitos e sem intercorrências.

Ao exame físico demonstrou bom estado geral, estava ativo, reativo, hidratado, corado, eupneico no momento, acianótico. A fontanela anterior estava tensa, com um perímetro cefálico de 37cm. Bulhas cardíacas normofonéticas, ritmo regular em 2 tempos, sem sopro. Murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios, sem esforço respiratório. Abdome globoso, normotenso, sem globo vesical, flácido, indolor e com ruídos hidroaéreos presentes. Ausência de herniações ou visceromegalias. Extremidades aquecidas, com perfusão normal, pulsos simétricos, ausência de edema de membros inferiores e superiores. Apresentou movimentação de membros inferiores, com tônus e força aparentemente normais. Genitália típica masculina, apresentando testículos tópicos e ânus tópico. Curativo em região lombossacral sem saída de secreção.

Recebeu alta, no vigésimo terceiro dia, para pediatria para treinamento de sondagem uretral, com prescrição de vitaminas A e D e fórmula infantil. Foi encaminhado para neuropediatria, para nefrologia pediátrica e neurocirurgia, onde recebeu seguimento adequado.

DISCUSSÃO

A MMC ocorre quando as meninges e a medula espinhal herniam através do defeito ósseo produzido pela não fusão dos arcos vertebrais. A etiologia é multifatorial, com interações genéticas e ambientais, sendo a carência de ácido fólico o fator de risco mais importante.⁵

O diagnóstico de MMC pode ser sugerido no pré-natal pela dosagem da alfa-fetoproteína no líquido amniótico, no entanto este método está em desuso devido a baixa especificidade do exame, pois diversas condições clínicas podem cursar com aumento de alfa-fetoproteína. O ultrassom é o método mais indicado para diagnóstico precoce intra-útero. A ecografia morfológica de segundo trimestre pode evidenciar duas alterações cranianas que ocorrem em associação com a mielomeningocele: o “sinal do limão” que é marcado por um estreitamento bitemporal devido a perda da convexidade do osso frontal por conta de uma diminuição da pressão intraespinhal e consequente redução da pressão intracraniana. A segunda alteração associada é

o “sinal da banana”, mostrando um cerebelo alongado em formado bicôncavo.^{1,2}

A malformação de Arnold-Chiari tipo 2 é uma condição associada com espinha bífida. A síndrome de Arnold-Chiari é caracterizada por herniação de parte do cerebelo pelo forame magno e pode levar a obstrução do fluxo de líquido cefalorraquidiano. Sinal do limão e sinal da banana são altamente sugestivos desta patologia.⁶

O tratamento cirúrgico precoce é importante para a correção da malformação, prevenção de infecções e diminuição da incidência de déficits neurológicos e geralmente é realizado nas primeiras 24-48h. Novas

técnicas permitem a correção através de cirurgia intra-uterina, que mostram resultados satisfatórios mas podem trazer mais riscos no pré-natal.⁵

CONCLUSÃO

Assistência precoce aos pacientes afetados é importante para diminuir a incidência de sequelas. Considerando-se a etiologia multifatorial e as graves anomalias associadas aos DFTN, é importante a adoção de medidas preventivas, como a suplementação de ácido fólico antes da concepção e início da gestação.

Roveda JBA, Brites TAM, Gomes MB, Faxina CF, Longo ST, Neppel A, Assuit G, Dalavechia L, Sampaio ER. Myelomeningocele in the lumbar region of a newborn: case report. *Rev. Méd. Paraná, Curitiba*, 2017;75(2):56-58.

ABSTRACT - Introduction: Myelomeningocele (MMC) is a congenital malformation of the central nervous system arising from neural tube defects in the first weeks of gestation. It results in a vertebral, musculofascial, cutaneous and dural opening with protrusion and exposure of the spinal cord. Case report: Male newborn, born via cesarean because fetal malformation. Presence of MMC in the lumbar region, with negative cultures. Referred to neonatal ICU. Submitted to the MMC correction. Oriented antibiotic therapy and Trendelenburg position. Evolution without intercurrents. Follow up with pediatric neurosurgery and monitoring. Discussion: MMC occurs when meninges and spinal cord herniated through the bone defect produced by non-fusion of the vertebral arches. Early surgical treatment is important for correcting malformation, preventing infections and reducing neurological deficits. Conclusion: Early care is important to decrease the incidence of sequelae, as well as adoption of preventive measures before the conception and in gestation.

KEYWORDS - Meningomyelocele Spinal Dysraphismneural Tube, Congenital Abnormalities.

REFERÊNCIAS

1. Barra F, Gonçalves F, Matos V, Jovem C, Mendonça J, Amaral L et al. Sinais em neuroradiologia: parte 2. *Radiol Bras*. 2011;44(2):129-133.
 2. Bizzi JWJ, Machado A. Meningomielocelo: basic concepts and recent advances. *J Bras Neurocirurg*. 2012;23(2):138-151.
 3. Collange L, Franco R, Esteves R, Zanon-Collange N. Desempenho funcional de crianças com mielomeningocele. *Fisioter. Pesqui*. 2008;15(1):58-63.
 4. Kelani A, Kaka M, Sanoussi S, Catala M. Spina bifida: a prospective study from a single neurosurgical center based on the National Hospital in Niamey (Niger). *Childs Nerv Syst*. 2017;33(9):1439-1440.
 5. Philips AL, Burton JM, Evans SH. Spina Bifida Management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2017;47(7):173-177.
 6. Schoner K, Axt-Flidner R, Bald R, Fritz B, Kohlhase J, Kohl T et al. Fetal Pathology of Neural Tube Defects – An Overview of 68 Cases. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017;77(05):495-507.
 7. Sepulveda W, Wong A, Sepulveda F, Alcalde J, Devoto J, Otayza F. Prenatal diagnosis of spina bifida: from intracranial translucency to intrauterine surgery. *Childs Nerv Syst*. 2017;33(7):1083-1099.
-

RELATO DE CASO: TUMOR DE CÉLULAS GRANULARES NA VULVA.**CASE REPORT: GRANULAR CELL TUMOR OF THE VULVA.**

Ana Cristina Lira **SOBRAL**¹, Ana Letícia Mylla **OLESKO**², Henrique Jin Son **KIM**³,
Jean Alexandre Furtado Corrêa **FRANCISCO**⁴, Luis Felipe Inglês **TAKADA**³,
Nicolas Gabriel Mendes Prehl **PAULIQUE**³.

Rev. Méd. Paraná/1460

Sobral ACL, Olesko ALM, Kim HJS, Francisco JAF, Takada LFI, Paulique NGMP. Relato de caso: tumor de células granulares na vulva. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):59-61.

RESUMO - O Tumor de Células Granulares (TCG) é uma neoplasia benigna rara de tecidos moles de origem neural em que apenas 0,2% dos casos acometem a vulva. Neste relato, mulher, 57 anos, parda, internada com nódulo em grande lábio esquerdo, com crescimento progressivo, que surgiu há 1 ano. Negava dor local prurido, secreções e sangramento pós-menopausa. Foi submetida a retirada de linfonodo sentinela e vulvectomia. A lesão apresentou-se endurecida, pouco aderida com 5 a 6cm. A congelação apontou linfonodo e peça vulvar negativos para malignidade, além de provável hipótese diagnóstica de tumor de células granulares. O diagnóstico definitivo foi de TCG após a peça ser submetida a parafina.

DESCRITORES - Tumor de Células Granulares, Mioblastoma de Células Granulares, Vulva.

INTRODUÇÃO

O Tumor de Células Granulares(TCG) foi primeiramente descrito por Abrikossoff em 1926 em pacientes com lesão na língua.⁽¹⁾

É caracterizado como neoplasia benigna rara de tecidos moles e com origem na bainha neural, acometendo trato gastrointestinal, árvore biliar, sistema musculoesquelético, glândulas salivares, mama, próstata, glândula pituitária, com menor frequência na região vulvar e clitoridiana e maior frequência em regiões como a língua e cavidade oral, pele e tecido submucoso ou subcutâneo da cabeça e pescoço.⁽¹⁾⁽²⁾ Aproximadamente 10% envolve a vulva.⁽²⁾

Ocorre tanto em crianças como em adultos, porém é mais frequente entre a 3ª e 5ª década de vida, no sexo feminino e em negros.⁽¹⁾⁽²⁾

Se manifestam na superfície da pele como nódulo único, pequeno, de crescimento lento, solitário, assintomático e coloração entra acastanhado e eritematoso ou recoberto por pele normal.⁽¹⁾⁽²⁾

A cirurgia é a escolha para o tratamento dessas neoplasias, tendo como resultado baixa recidiva e um bom prognóstico.⁽¹⁾

CASO CLÍNICO

R.M., sexo feminino, 57 anos, parda, internada na Unidade de Ginecologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba no dia 30/03/2016 com nódulo em grande lábio esquerdo de aproximadamente 3cm que surgiu a 1 ano.

Apresentava crescimento lento e progressivo. A paciente negava dor local, prurido, secreções e sangramento pós-menopausa. Foi submetida a retirada de linfonodo sentinela e vulvectomia. A lesão se apresentou endurecida e pouco aderida de 5 a 6cm (Figura 1 e 2).

A congelação apontou linfonodo sentinela negativo para malignidade e peça vulvar também negativa para malignidade com provável hipótese diagnóstica de tumor demóide ou tumor de células granulares. Diagnóstico definitivo TCG após a peça ser submetida a parafina.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

1 - Setor de Patologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

2 - Residente do setor de Patologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

3 - Acadêmicos da Faculdade Evangélica do Paraná.

4 - Setor de Urologia/Ginecologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

FIGURA 1 - MACROSCOPIA - SEGMENTO DE PELE DA VULVA COM LESÃO NODULAR FIRME COM 5 A 6 CM.

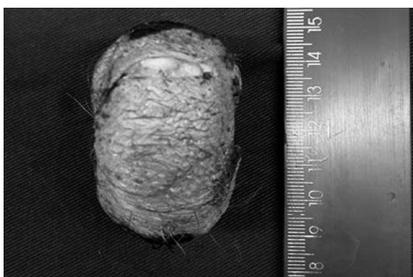
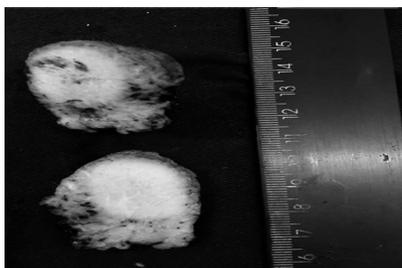


FIGURA 2 - MACROSCOPIA - LESÃO NODULAR EM CORTE TRANSVERSAL BRANCA E BEM DELIMITADA.



DISCUSSÃO

O tumor de células granulares foi descrito pela primeira vez em 1926 em um paciente que apresentou uma lesão em língua, local em que é mais frequente. Porém também pode ocorrer em mucosa oral, trato gastrointestinal, árvore biliar, sistema musculoesquelético, glândulas salivares, mama, próstata, glândula pituitária, na cicatriz de episiotomia, no púbis, ovário, útero, cervix e vulva. É um tumor raro de caráter benigno, com chance de malignizar, de crescimento lento e assintomático (2)(3)(4).

Clinicamente o tumor é uninodular, pequeno e firme à palpação, localizado na superfície da pele com coloração semelhante à mucosa ou levemente amarelada e pode também aparecer como cisto, pápula ou lesão verrucosa. Na microscopia as células tumorais granulares são ovais ou poligonais grandes, ligeiramente alongadas, núcleos pequenos e vesiculados e citoplasma abundante, eosinofílico, pálido e granular, arranjados em ninhos separados por bandas de tecido fibroso denso, sem atipias celulares e mitoses nucleares raras(Figura 3 e 4)(5).

FIGURA 3 - MICROSCOPIA - PELE COM PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS GRANULARES NA PROFUNDIDADE - HE 50X.

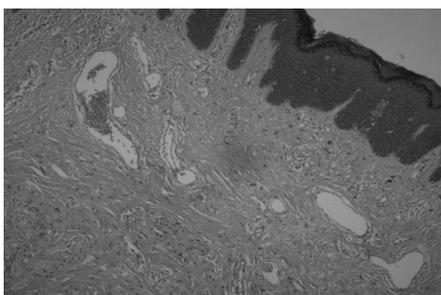
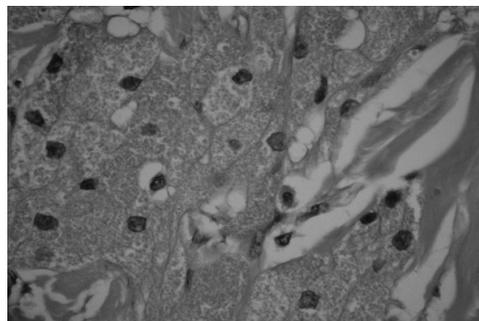
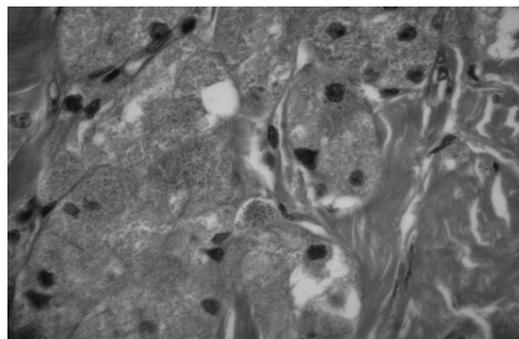


FIGURA 4 - MICROSCOPIA-DETALHE DA PROLIFERAÇÃO DAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS, POLIGONAIS, CITOPLASMA GRANULAR E NÚCLEOS SEM ATIPIAS - HE 400X



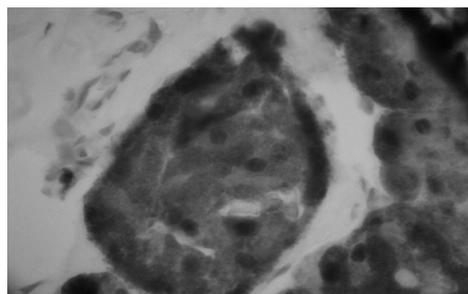
Em alguns tumores os limites não são bem delimitados, sendo que alguns grupos de células podem se estender do tumor principal aparecendo como segmentos “infiltrativos”, outros tumores possuem crescimento bem delimitado com compressão de tecidos adjacentes. As células possuem pequenos núcleos com citoplasma bastante eosinofílico pela coloração de PAS com diástase negativa e grânulos resistentes(Figura 5)(5).

FIGURA 5 - MICROSCOPIA-DETALHE CÉLULAS NEOPLÁSICAS COM GRÂNULOS PAS POSITIVOS FOCALMENTE - PAS 400X.



Em S-100, as células neoplásicas possuem uma coloração fortemente positiva, uma vez que os membros da família da proteína S-100 possuem uma função regulatória em uma variedade de processos celulares. A mais estudada, a proteína S-100B possui atividade neurotrófica, sendo documentada como um marcador de ativação astrocítico mediando seus efeitos através de sua interação com o receptor avançado de glicação de produtos finais. (Figura 6) (6)

FIGURA 6 - DETALHE DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS FORTEMENTE POSITIVAS AO S100 NA IMUNOHISTOQUÍMICA- S100 400X.



No pré-operatório, os clínicos devem retirar uma história detalhada e realizar exames físicos visando excluir lesões multicêntricas. Deve haver uma excisão local da lesão com retirada das margens de segurança. Caso a lesão seja maligna, as margens devem ser cuidadosamente avaliadas, devendo-se realizar uma nova cirurgia, se necessária, associada a linfadenectomia local. Radioterapia pós cirúrgico é recomendada, apesar de não ter sido estabelecida sua efetividade. O prognóstico é bom e as recidivas são raras ⁽⁵⁾.

No relato de caso apresentado a paciente se enquadrava nas características epidemiológicas, sendo uma

mulher de 57 anos, porém era parda. Possuía como característica clínica nódulo em vulva com aspecto endurecido, bem delimitado, com coloração semelhante à da pele e assintomático.

CONCLUSÃO

O tumor de células granulares na vulva é um tumor, que apesar de raro, tem a possibilidade de malignizar e seu conhecimento é importante para o correto manejo, além de evitar o descarte dessa hipótese em tumores localizados na vulva.

Sobral ACL, Olesko ALM, Kim HJS, Francisco JAF, Takada LFI, Paulique NGMP. Case report: granular cell tumor of the vulva. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):59-61.

ABSTRACT - The Granular Cell Tumor is a rare soft tissue benign neoplasm of neural origin and it happens at the vulva in only 0,2% of the cases. In this report, woman, 57 years, brown, admitted with a nodule at left labia majora with progressive growth within 1 year. Denied local pain, itching, vaginal discharge and post-menopause bleeding. She was submitted into a sentinel node removal and vulvectomy. The lesion was hardened, not movable with 5 to 6 cm. The freezing pointed linfonode and vulvar piece negative to malignancy and a likely hypothesis of Granular Cell Tumor. The definitive diagnosis of Granular Cell Tumor was given after the piece was submitted into a paraffin wax microscopy.

KEYWORDS - Granular Cell Tumor, Granular Cell Myoblastoma, Vulva.

REFERÊNCIAS

1. De JA, Taniguchi P, Martinez R, Antônio M, Filho DASM, Moya C, et al. Tumor de células granulosas (tumor de Abrikossoff) vulvar – Relato de caso Vulvar granular cell tumor (Abrikossoff ' s tumor) – Case. 2011;
 2. Hong SC, Lim YK, Chew SH, Chia YN, Yam KL. Case report of granular cell tumor of the vulva and review of current literature. Gynecol Oncol case reports [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;3:20–2. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211338X12000816>
 3. De Barros JA, Taniguchi DP, Martinez MAR, Filho CDASM, Moya MC, Tebcherani AJ, et al. Tumor de células granulosas (tumor de Abrikossoff) vulvar - Relato de caso. Surg Cosmet Dermatology. 2011;3(2):157–9.
 4. Crivelin LL, Aparecida M, Morgado M. Abrikossoff ' s tumor : report of a rare tumor and its unusual vulvar location. 2014;371–3.
 5. Levavi H, Sabah G, Kaplan B, Tytiun Y, Braslavsky D, Gutman H. Granular cell tumor of the vulva: Six new cases. Arch Gynecol Obstet. 2006;273(4):246–9.
 6. Sedaghat F, Notopoulos a. S100 protein family and its application in clinical practice. Hippokratia. 2008;12(4):198–204.
-

SÍNDROME DE MOEBIUS: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO.

MOEBIUS SYNDROME: REVIEW OF THE LITERATURE AND CASE REPORT.

João Rafael Argenta **SABBAG**¹, Thiago Silva **YOSHIDA**¹, Taijih Tedeski Costa Petters **SARDAGNA**²,
Jorge Luis **NOVAK FILHO**² e Hayanna Mayra **DIANIN**².

Rev. Méd. Paraná/1461

Sabbag JRA, Yoshida TS, Sardagna TTCP, Novak Filho JL, Dianin HM. Síndrome de Moebius: revisão de literatura e relato de caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):62-66.

RESUMO - A Síndrome de Moebius (SM) é distúrbio neurológico raro e não-progressivo com paralisia dos VI e VII pares cranianos associada a outras manifestações. A incidência é de 1:50.000 nascimentos. Este trabalho apresenta um caso de SM do Serviço de Neurologia do HUEC. Descrição do caso: mulher, 38 anos, branca, primogênita, gestação indesejada, tentativa de aborto com substância desconhecida. Relata 3 episódios de convulsão não investigados ou tratados. Exame físico: BEG, IMC 21, hipomímica facial, lábios entreabertos, sialorreia, arcada dentária alterada, palato ogival, língua geográfica e micrognatia. No exame neurológico: 20 pontos no mini exame do estado mental, paralisia facial bilateral, convergência e nistagmo de acomodação ambos à esquerda, limitação de campo visual com diminuição da acuidade visual (20/40 da tabela de Snellen), sem reflexo corneano bilateral, com sinal de Babinski bilateral, os testes index dedo e index nariz e oposição dos dedos se demonstraram alterados à esquerda.

DESCRITORES - Síndrome de Möbius, Relatos de Casos.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Moebius (SM) é um distúrbio neurológico-genético que afeta principalmente os músculos da face e da motricidade ocular^{1,2}. Foi descrito pela primeira vez em 1880 por Alfred Graefe e Saemisch e alguns anos depois, em 1892, pelo neurologista alemão Paul Julius Moebius¹.

É uma doença rara, não progressiva³, sem predominância de sexo⁴ e que na maioria dos casos ocorre de forma esporádica podendo haver recorrência familiar^{5,6}. O gene responsável pela síndrome ainda não foi determinado, porém há evidências de que ele se localize no cromossomo 13 ou próximo a sua banda q12.2⁷. Em 1977 Ziter e colaboradores levantaram a hipótese da translocação entre o braço curto do cromossomo 1 e o braço longo do 13. Em 1989 Dotti e colaboradores sugeriram uma possível herança dominante⁸.

A estimativa de incidência é de 1:10.000 a 1:50.000 nascimentos. Recentemente tem se repor-

tado um aumento de casos que pode ser associado aos efeitos teratogênicos do misoprostol, o qual se popularizou nos últimos anos⁹.

Sua origem permanece desconhecida, porém sabe-se que há fatores genéticos e fatores ambientais envolvidos. Estudos neurorradiológicos e patológicos apontam que a SM é determinada por uma desordem no desenvolvimento do tronco cerebral decorrente de lesão por isquemia fetal transitória entre a sexta e oitava semana gestacional. Tal isquemia poderia ser desencadeada por anomalias cromossômicas, exposição a talidomida, cocaína, benzodiazepínicos, álcool e misoprostol. A redução de fluxo sanguíneo para o feto seria responsável por alterações em componentes neuronais, musculares, morfofuncionais na base do crânio e no esqueleto facial^{3, 10, 11}.

Visto que ainda não há marcadores genéticos para a SM, seu diagnóstico é baseado nos dados clínicos. Apesar da obrigatoriedade de paralisia congênita de origem central dos nervos VI e VII^{3,12} pode haver variação fenotípica do comprometimento dos

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

1 - Médico Neurologista do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC).

2 - Acadêmico de Medicina na Faculdade Evangélica do Paraná (FEPAR).

pares cranianos III, V, IX e X¹³.

As repercussões clínicas se apresentam em diferentes combinações, dentre elas estão o estrabismo divergente e a ptose palpebral³. Geralmente, os músculos retos laterais estão paralisados ou fortemente contraturados com consequente exotropia e torcicolo compensador¹². Os achados oculomotores podem ser classificados em 4 padrões: paralisia bilateral do olhar horizontal, paralisia bilateral do olhar horizontal com deficiência no alcance vertical, abdução prejudicada e alcance oculomotor total. Pacientes com um dos três primeiros critérios são compatíveis com o diagnóstico de SM².

Também pode apresentar surdez e déficit de sensibilidade nos territórios inervados pelo trigêmeo³. No acometimento do nervo vago pode haver disgenesia da musculatura lingual, atrofia da língua, disfonia e disfagia¹².

Outras manifestações da doença incluem anomalias ósseas e musculares frequentemente situadas na porção distal das extremidades como pé torto equino varo, hipomelia, anomalias em dedos (sindactilia e/ou polidactilia) e ausência do músculo trapézio^{5,6,12}. De forma menos comum, podem existir micrognatia, defeitos nos dentes, problemas cardíacos e disfunção respiratória central³.

Pode estar associada à Síndrome de Poland, que envolve deficiência dos músculos peitoral maior e menor, parte do músculo serrátil, sindactilia ipsilateral e hipoplasia da mão¹².

Todas estas alterações resultam em uma fâcies característica. Pela paralisia facial bilateral o paciente apresenta aspecto de máscara e sem mímica. A ausência do fechamento dos olhos e da boca sugere um sinal clínico denominado sinal de Bell¹².

Por conta destas características, especialmente na presença de sialorreia, muitos pacientes com SM são erroneamente classificados como portadores de deficiência mental. A deficiência mental é observada em apenas 10-15% dos casos. Um estudo recente holandês, usando o teste de inteligência Groninger relata não haver diferença no coeficiente de inteligência ou atenção entre a população normal e portadores da SM¹⁴. Por mais que não sejam capazes de se expressarem através da mímica as pessoas com SM não possuem dificuldades em expor suas emoções. Há um grande número de portadores que são psicologicamente estáveis e apresentam sucesso profissional¹⁵.

Esta síndrome não possui cura e sua conduta deve ser multidisciplinar e atender às necessidades do paciente de acordo com a gravidade e o tipo das malformações presentes. Os maiores problemas que podem ameaçar a vida de um paciente com SM são a disfagia e a aspiração. A fim de evitar a aspiração torna-se importante o papel do nutricionista e do fonoaudiólogo. O primeiro atua de forma a instituir uma dieta especial, por vezes pastosa e de consistência média. O segundo é necessário para o melhor controle da fala e do ato

de comer¹⁴. A conduta oftalmológica deve ser dirigida para o estrabismo, correção de ametropias e desvio ocular, prevenção da ceratopatia de exposição e outras possíveis deficiências visuais¹⁵. Deve ser considerado também acompanhamento ortopédico e fisioterápico precocemente para melhorar a qualidade de vida na vigência de anomalias osteomusculares¹⁶.

CASO

Mulher adulta, branca, nascida em 01/03/1979, natural de Curitiba (Paraná), atendida no ambulatório de Neurologia do Hospital Universitário Evangélico, pela primeira vez em 19/09/2016. Desde o nascimento é acompanhada no ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas de Curitiba. Tem duas irmãs, por parte de mãe, saudáveis e nega outros casos semelhantes na família. Primogênita, gestação não programada com tentativa de aborto através de medicação caseira não identificada. Nasceu de parto cesárea, a termo, com 2.880 g de peso, comprimento de 47 cm, perímetro cefálico de 39 cm, APGAR 7 e 9, com icterícia neonatal fisiológica e pés tortos congênitos. Ficou internada na UTI do Hospital das Clínicas de Curitiba durante onze dias e, após a alta não recebeu aleitamento materno, apenas solução preparada em mamadeira. Aos quatro anos de idade foi realizada cirurgia corretiva ortopédica dos pés tortos congênitos. Passou a maior parte da infância criada pela avó materna e não há informações a respeito do progenitor. Ao longo desses 37 anos de vida teve três episódios de convulsão, o último com 33 anos, sendo que nenhum desses foi investigado ou tratado. A paciente frequentou escola regular até os 10 anos e escola especial até os 18 anos. Não sabe ler ou escrever. Possui habilidade motora fina. Alimenta-se por via oral sem dificuldades ou disfagias. Apresenta disartria com limitação da fluência da fala. Possui hábitos gastrointestinais normais. Nega alterações no sono, roncos ou engasgos noturnos. Tem, em média, 5 infecções de vias aéreas ao ano e não fez ou está em uso de nenhuma medicação de uso contínuo.

Ao exame físico observa-se uma mulher em bom estado geral, de estatura mediana e emagrecida, 1,61cm e 56kg, IMC 21. Perímetro cefálico de 54,5 cm. Em dimídio direito antebraço medindo 20 cm, braço 23 cm, coxa 39 cm, panturrilha 25,5 cm e tornozelo 15,5 cm. Em dimídio esquerdo antebraço medindo 20 cm, braço 22,5 cm, coxa 42,5 cm, panturrilha 24,5 cm e tornozelo 16 cm. Não foram observadas alterações numerárias de dedos ou nas ausculta cardíaca e pulmonar.

Apresentava hipomímica facial com lábios entreatbertos, sialorreia, arcada dentária alterada, palato ogival, língua geográfica e micrognatia (FIGURA 1).

FIGURA 1 – A.FÁSCIES COM HIPOMIMIA, DEVIDO AO COMPROMETIMENTO DO VII PAR CRANIANO.



B. ALTERAÇÕES DENTÁRIAS E LÁBIOS ENTREABERTOS.



Nos testes de estado mental a paciente totalizou 20 pontos no mini exame do estado mental e 6 pontos no teste do relógio. Nenhum tipo de distúrbio comportamental foi observado durante as entrevistas, a paciente reagiu bem e ativamente às avaliações.

Na avaliação neurológica dos pares cranianos foi encontrada paralisia facial bilateral, convergência e nistagmo de acomodação ambos à esquerda. Apresentou limitação de campo visual com diminuição da acuidade visual, sendo capaz de distinguir as letras até a 5ª linha ou 20/40 da tabela de Snellen. Na avaliação do trigê-

meo apresentou ausência bilateral do reflexo corneano. Não apresentou comprometimento das pálpebras ou presença de estrabismo.

Em relação a amplitude de movimento não houve alterações. Quanto ao tônus e a força muscular no tronco estavam normais, porém notou-se uma hipotonia dos músculos do pescoço. Nos membros superiores, a força muscular foi classificada em grau 4 simétrica, e os reflexos profundos bicipital, tripectral e estilorrádial em grau 1. Nos membros inferiores a força muscular foi classificada em grau 5, com exceção do pé direito que apresentou grau 4, e os reflexos profundos patelar e aquileu em grau 1.

O sinal de Babinski foi encontrado bilateralmente. Os testes index dedo, index nariz e oposição dos dedos se demonstraram alterados à esquerda e não apresentou disartria, disfagia ou disidiadocinesia. A paciente demonstrou preservação da estereognosia, grafoestesia e propriocepção. As provas de Lasègue, Kernig e Brudzinski foram negativos. Não foram observadas alterações quanto à sensibilidade dolorosa, tátil, térmica ou vibratória.

O teste de Romberg se mostrou positivo, porém não foi possível distingui-lo da ausência de equilíbrio estático em virtude da anormalidade dos pés, pé varo bilateral (FIGURA 2) e encurtamento médio de 2,2 cm na medida calcâneo esquerdo e piso, que resultou também em uma marcha anserina. O equilíbrio ativo estava preservado permitindo locomoção autônoma da paciente, ou seja, sem auxílio de órteses ou de terceiros.

FIGURA 2 – ALTERAÇÕES NOS PÉS BILATERALMENTE E PÉS EM EQUINO VARO BILATERAL.



Na ultrassonografia de abdômen total, realizado em junho de 2016, não foram encontradas alterações ecográficas visíveis.

Na tomografia computadorizada de crânio, realizada em junho de 2016, parênquima cerebral com densidade normal. Sulcos da convexidade, cisuras e cisternas sem alterações. Ausência de calcificação patológica. Dilatação leve dos cornos occipitais dos ventrículos laterais.

Ao exame do cariótipo com bandeamento de sangue periférico pelo método da cultura padrão temporá-

ria de linfócitos, realizado em agosto de 2016, encontrou-se cariótipo feminino normal (46,XX) não havendo nenhuma anormalidade cromossômica numérica ou estrutural em uma resolução de 400 bandas. Porém o exame não detecta pequenas deleções bem como mosaicismos de baixa frequência e rearranjo genético. Sendo que a descrição do cariótipo é feita seguindo o ISCN2013 (*An International System for Human Cytogenetic Nomenclature* de 2013).

Na escanometria de membros inferiores, realizada em maio de 2017, constatou-se que o membro inferior direito é 1,6 cm menor que o esquerdo. Sendo o segmento superior direito medindo 44,0 cm e o esquerdo medindo 44,8 cm. O segmento inferior direito com 36,0 cm e o esquerdo com 37,1 cm. Totalizando à direita 80,3 cm e à esquerda 81,9 cm.

Ao eletrocardiograma, realizado em julho de 2017, ritmo sinusal e 79 batimentos por minuto. Sem sinal de sobrecarga cardíaca ou dano ao miocárdio.

Atualmente a paciente frequenta regularmente consultas ambulatoriais no Hospital das Clínicas onde recebe assistência para reabilitação oral e motora.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Moebius é uma síndrome rara³, de incidência global ainda não determinada⁵, sem domínio de sexo^{17,18}. A sua etiologia ainda não está completamente esclarecida e, apesar da forte teoria da origem vascular, nenhuma hipótese abrange todos as características da mesma¹⁹. Embora existam famílias com mais de um caso relatado³ e alguns autores atribuem a herança genética autossômica dominante^{5,18,20,21} a maioria é esporádica²².

A paciente deste estudo se encaixa no perfil esporádico da SM uma vez que seu cariótipo é normal (46,XX) e não apresenta na família casos da mesma síndrome ou semelhantes em parentescos maternos ou paternos de até segundo grau. De etiologia mais provável a isquemia vascular transitória do tronco cerebral durante o período gestacional já que há histórico de tentativa de aborto através de medicação caseira com complicações no parto e um exame de cariótipo sem anormalidades.

Uma das características principais da SM é a paralisia facial bilateral incompleta ou completa²³ associada a alterações na língua, dentes, palato²⁴, dedos, orelhas, mandíbula entre outros pares cranianos^{17,22,25}. A paciente em questão apresentou paralisia completa do VII par, associada a alterações características descritas na literatura, tais como palato ogival, diminuição numérica e alterações dentárias, além de micrognatia e alterações musculoesqueléticas nos pés. Não apresentou alterações relacionadas a síndrome de Poland. A compreensão da fala estava preservada, contudo a comunicação é pouco prejudicada devido a disartria²⁰. Não possui alterações corneanas ou conjuntivais, como em outros casos^{17,26}. Os músculos da mastigação, ao contrário da maioria dos casos descritos, não estavam afetados²⁷.

Quanto ao estado mental, esta não demonstrou indícios de comprometimento ou retardo mental, concordando com estudos que comprovam que a grande maioria dos portadores da SM²⁵ não possuem diminuição da inteligência^{5, 28, 29,30}.

O diagnóstico da SM é essencialmente clínico, possuindo fácies característica e alterações anatômicas extremamente visíveis diante de um exame físico minucioso, podendo ser realizado logo nos primeiros meses de vida. Exames complementares podem ser solicitados para melhor descrição e investigação dos achados.

Não existe tratamento para a SM, apenas as prevenções como aconselhamento genético e cuidados especiais com os portadores através de acompanhamento multidisciplinar^{17, 31}.

CONCLUSÃO

O caso apresentado evidencia múltiplas características da síndrome de Moebius já descritas na literatura e a paciente já se encontra em acompanhamento multidisciplinar para melhor qualidade de vida. Embora a Síndrome de Moebius seja um conjunto de anomalias raras e infrequente, de apresentação diversa, seus relatos e revisões têm sido cada vez mais frequente. No entanto, medidas preventivas e instruções sobre o acompanhamento dos pacientes e orientações aos familiares ainda precisam ser enfatizadas a fim de proporcionar uma melhor qualidade de vida aos portadores da SM.

Sabbag JRA, Yoshida TS, Sardagna TTCP, Novak Filho JL, Dianin HM. Moebius syndrome: review of the literature and case report. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):62-66.

ABSTRACT - Moebius Syndrome (MS) is a rare and non-progressive neurological disorder with paralysis of VI and VII cranial nerves associated with other manifestations. The incidence is 1:50,000 births. This paper presents a case of MS from the HUEC Neurology Service. Case Description: woman, 38 years old, white, first-born, unwanted gestation, abortion attempt with unknown substance. Reports 3 seizure episodes not investigated or treated. Physical examination: Good General Condition, BMI 21, facial hypomimicry, parted lips, sialorrhea, altered dental arch, oval palate, geographic tongue and micrognathia. Neurological exam: 20 points in the MEEM, bilateral facial mimic paralysis, convergence and nystagmus of accommodation both left, visual field limitation with decreased visual acuity (20/40 of the Snellen table), without bilateral corneal reflex, with bilateral Babinski's sign, finger-to-nose and finger opposition test were shown altered on the left.

KEYWORDS - Moebius Syndrome, Case Report.**REFERÊNCIAS**

1. Simonsz H. Historical perspective: first description of the Moebius syndrome. Strabismus [serial on the Internet]. (2008, Jan), [cited October 13, 2016]; 16(1): 3. Available from: MEDLINE Complete.
2. Rucker J, Webb B, Frempong T, Gaspar H, Naidich T, Jabs E. Characterization of ocular motor deficits in congenital facial weakness: Moebius and related syndromes. *Brain: A Journal Of Neurology* [serial on the Internet]. (2014, Apr), [cited October 14, 2016]; 137(4): 1068-1079. Available from: CINAHL with Full Text.
3. Rizos M, Negrón RJ, Serman N. Moebius syndrome with dental involvement: a case report and literature review. *Cleft Palate Craniofacial J.* 1998;35(3):262-68.
4. Méndez J, Lee D. Diplejia facial congênita. *Pediatria.* 1981;13(3): 604-7.
5. Kremer H, Kuyt LP, van den Helm B, van Reen M, Leunissen JA, Hamel BC, Jansen C, Mariman EC, Frants RR, Padberg GW. Localization of a gene for Moebius syndrome to chromosome 3q by linkage analysis in a Dutch family. *Hum Mol Genet.* 1996; 5(9): 1367-71. Disponível em <http://hmg.oxfordjournals.org/content/vol5/issue9/index.dtl>.
6. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. [online] [consultado em 1 mar. 2005];
7. Slee JJ, Smart RD, Viljoen DL. Deletion of chromosome 13 in Moebius syndrome. *J Med Genet.* 1991; 28(6): 413-4.
8. Scabora SMB, Assis FA, Ferreira HS, Martha BM. Misoprostol and teratogenesis in neonates. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2009 Sep; 45(3): 417-422.
9. Villela CMCD, Miryam M. Aborto e misoprostol: usos médicos, práticas de saúde e controvérsia científica. *Ciênc. saúde coletiva* 2012 July 17(7): 1777-1784.
10. Ortega A, Marques-Dias M, Santos M, Castro T, Gallottini M. Oral motor assessment in individuals with Moebius syndrome. *Journal Of Oral Pathology & Medicine: Official Publication Of The International Association Of Oral Pathologists And The American Academy Of Oral Pathology*
11. Sforza C, Grandi G, Pisoni L, Di Blasio C, Gandolfini M, Ferrario V. Soft tissue facial morphometry in subjects with Moebius syndrome. *European Journal Of Oral Sciences* [serial on the Internet]. (2009, Dec).
12. Ramos MAT, et al. Síndrome de Moebius associada a artrogrifose: relato de caso e revisão da literatura. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2001 Nov; 64(6): 576-579.
13. Lahorgue NM, et al. Association of misoprostol, moebius syndrome and congenital central alveolar hypoventilation: case report. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 1999 Mar; 57(1): 88-91.
14. Pradhan A, Gryst M. Atraumatic restorative technique: case report on dental management of a patient with Moebius syndrome. *Australian Dental Journal.* (2015, June); 60(2): 255-259.
15. Rives Bogart K, Matsumoto D. Facial mimicry is not necessary to recognize emotion: Facial expression recognition by people with Moebius syndrome. *Social Neuroscience* 2010; 5(2): 241-251.
16. Ferreira SLP, et al. Achados oftalmológicos em 28 crianças portadoras da seqüência de Moebius. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2004 Aug; 67(4): 591-595.
17. Haslam RHA, Lowry RB. Diplegia, congenital facial. In: Buyse ML, ed. *Birth Defects Encyclopedia*. Center for Birth Defects Information Services, Dover, MA: Blackwell Scientific Publications; 1990
18. Thoene JG, Smith DC, eds. *Genetic diseases and dysmorphic syndromes*. In: *Physicians' Guide to Rare Diseases*. Montavale, NJ: Dowden Publishing Company; 1992
19. Bouwes Bavinck JN, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Moebius anomalies. *Am J Med Genet* 1986;23:903-918
20. Brett E. *Paediatric Neurology*. New York: Churchill Livingstone; 1983. Cohen SR, Thompson JW. Variants of Moebius syndrome and central neurologic impairment—Lindeman procedure in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:93-100
21. Ziter FA, Wiser WC, Robinson A. Three-generation pedigree of a Moebius syndrome variant with chromosomal translocation. *Arch Neurol* 1977;34: 437-442
22. MacDermot KD, Winter RM, Taylor D, Baraitser M. Oculofacial bulbar palsy in mother and son: review of 26 reports of familial transmission within the "Moebius spectrum of defects." *J Med Genet* 1990;27:18-26.
23. Keane JR. Paralisia bilateral do sétimo nervo: análise de 43 casos e revisão da literatura. *Neurologia.* 1994; 44(7): 1198-202.
24. Becker-Christensen F, Lund HT. A family with Moebius syndrome. *J Pediatr* 1974;84:115-117
25. Rubin LR. The Moebius syndrome: bilateral facial diplegia. *Clin Plast Surg* 1976;3:625-636
26. Baraitser M. Genetics of Moebius syndrome. *J Med Genet* 1977;14:415-417
27. Wedgwood DL. Moebius syndrome. *J Can Dent Assoc* 1978;9:417-420.
28. Kumar D. Moebius syndrome. *J Med Genet* 1990 Feb; 27(2):122-6
29. Lin KJ, Wang WN. Moebius syndrome: report of case. *ASDC J Dent Child* 1997 Jan-Feb; 64(1):64-7.
30. Jones KL. Moebius sequence, sixth and seventh nerve palsy. In: Jones KL, ed. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988
31. Puckett CL, Beg SA. Facial reanimation in Moebius syndrome. *South Med J* 1978;71:1498-1501

SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN: RELATO DE CASO.**SYNDROME OF WOLF- HIRSCHHORN: CASE REPORT.**Gilberto **PASCOLAT**¹, Fernanda Bonilla **COLOMÉ**², Talita Ribeiro da **SILVA**³,
Carlos Fernando **FAXINA**³, Hugo Akio **HASEGAWA**³.

Rev. Méd. Paraná/1462

Pascolat G, Colomé FB, Silva TR, Faxina CF, Hasegawa HA. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: relato de caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):67-69.

RESUMO - **INTRODUÇÃO:** A síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) é uma anomalia genética caracterizada pela deleção terminal do braço curto do cromossomo 4(4p16.3), cursando com deficiência mental e crises convulsivas. O estudo genético é fundamental para a correta caracterização sindrômica, diagnóstico e avaliação prognóstica. **RELATO DE CASO:** masculino, três anos, diagnosticado com SWH por meio de cariótipo, apresenta perímetro cefálico reduzido, baixa implantação de orelhas, macroglossia, epicanto, hipertelorismo e hipoplasia de gônadas. **DISCUSSÃO:** Dentre as manifestações clínicas, o hipertelorismo, epicanto e microcefalia são as mais expressivas, e o diagnóstico só é endossado por meio do cariótipo, permitindo-se assim realizar um seguimento mais dirigido. **CONCLUSÃO:** A SWH refere-se a uma doença genética rara, com prognóstico reservado e que necessita de diagnóstico precoce, a fim de permitir delinear um plano terapêutico estratégico, alcançando desse modo, um seguimento mais dirigido e uma melhor qualidade de vida ao doente e seus familiares.

DESCRITORES - Genética, Cariótipo, Síndrome de Wolf-Hirschhorn.**INTRODUÇÃO**

A síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) foi descrita simultaneamente por Karl Ulrich Wolf e Hirschhorn no ano de 1965 como uma anomalia genética caracterizada pela deleção terminal do braço curto do cromossomo 4(4p16.3). Tal deleção determina manifestações clínicas diversas que podem levar a morte já nos primeiros anos de vida. Sua incidência ao nascimento é de aproximadamente 1:50.000 à razão de 2 meninas:1 menino^{1,2,3}.

Essas crianças apresentam uma deficiência mental profunda e tendem a apresentar estado de mal epilético e convulsões motoras. Os que sobrevivem além da primeira infância persistem com um lento crescimento e são mais propensos a infecções do trato respiratório. O fenótipo não varia de acordo com o tamanho da deleção, a qual pode variar desde a deleção de metade do braço curto até uma pequena deleção citogeneticamente indetectável. Nesses últimos casos, há a suspeita clínica do distúrbio, contudo, os estudos cromossômicos padrões

são normais. Uma deleção molecular no braço curto do cromossomo 4 na 4p16.3, região crítica para a determinação do fenótipo, pode ser frequentemente detectada através da análise da hibridização fluorescente in situ (FISH)⁴.

Dessa forma, o estudo genético é fundamental para a correta caracterização sindrômica, para determinação do diagnóstico e para a avaliação prognóstica. Várias são as manifestações clínicas desta anomalia, entre elas o retardo mental severo, hipotonia muscular, microcefalia, crises convulsivas, cardiopatias congênitas, anomalias esqueléticas, renais, dentais e oftálmicas, atraso do crescimento pré e pós natal, dificuldade de alimentação, lábio leporino e/ou fissura palatina, estrabismo, rima bucal voltada para baixo, apêndices ou fossetas pré-auriculares, orelhas displásicas, comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor e menos frequentemente déficits imunitários. Algumas patologias como Síndrome de Opitz G e a Síndrome de Smith-Lemli Opitz (SLO) são diagnósticos diferenciais da SWH^{5,6}.

As alterações fetais comumente identificadas no diagnóstico pré-natal (DPN) são o atraso do cres-

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

1 - Pediatra do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

2 - Residente do segundo ano de Pediatria.

3 - Acadêmicos de medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

cimento intrauterino, lábio leporino e anomalias cardíacas⁷. O diagnóstico essencialmente clínico da SWH não é válido sem a confirmação diagnóstica por meio de análise citogenética e/ou molecular, devido à diversidade de apresentação sindrômica que varia conforme o crescimento fetal⁸.

O risco de recorrência familiar depende do mecanismo que originou a deleção. O cariótipo, FISH, MLPA e array-CGH são as ferramentas de análise utilizadas, sendo a última considerada de 1ª linha⁹. Nota-se que a deleção envolve 1\3 a 2\3 do braço curto do cromossomo 4, mas é a região 4p 16.3 a determinante do fenótipo. Em casos de translocação familiares, que representam 13%, a deleção materna é superior à paterna (2:1), enquanto na deleção de novo, que corresponde a 87% dos casos, a origem do cromossomo herdado é paterna em aproximadamente 80% das vezes⁶.

Não existe um tratamento específico para a doença, esse depende das características clínicas da síndrome, sendo reduzida a expectativa de vida, especialmente em pacientes com complicações cardiorrespiratórias¹⁰. A terapia de suporte é voltada à reabilitação, fonoaudiologia, drogas antiepilépticas, alimentação por sonda gástrica ou gastrostomia¹¹.

RELATO DE CASO

Masculino, três anos, vem ao setor de pediatria acompanhado pela avó para resolução de hemangioma congênito indolor a palpação com crescimento progressivo em região nasal direita. Filho de usuária de drogas nasceu via parto cesárea após tentativa de aborto, sem idade gestacional conhecida, com 1940 gramas, APGAR 04/08, perímetro cefálico de 31 cm e 42 cm de comprimento. Logo após o parto foi diagnosticado com displasia de quadril e pé direito torto congênito corrigido cirurgicamente antes do primeiro ano de idade.

IMAGEM 1 - PACIENTE COM DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE WOLF HIRSCHHORN COM ORELHAS DE BAIXA IMPLANTAÇÃO, HEMANGIOMA CONGÊNITO EM REGIÃO NASAL DIREITA, EPICANTO E HIPERTELORISMO.



Paciente com fenda palatina apresentou dificuldade para se alimentar logo nos primeiros dias de vida, ingerindo alimentos sólidos somente após o primeiro ano e meio de vida. Com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor sustentou a cabeça com um ano, sentou-se com apoio com um ano e meio e sem apoio com

dois anos de vida. Em acompanhamento com a fisioterapia, com três anos de idade, apresenta MMII com força muscular e tônus diminuídos, não se sustenta em pé e não caminha.

Por volta de um ano de idade começou a apresentar desmaios e crises tônico-clônicas generalizadas, estando em uso de fenobarbital 40 gotas/dia e ácido valpróico 5mg/Kg/dia. Avó relata que crises tônico-clônicas ocorrem diariamente, sendo que a última crise de mal convulsivo ocorreu há três meses.

Paciente desenvolveu dois quadros de pneumonia, com dois e três anos de idade, evoluindo para parada cardiorrespiratória por consequência do primeiro quadro.

TABELA 01 - LAUDO DE EXAMES

EXAME	LAUDO
ECO CARDIO	S/ alterações
ECO ABDOMINAL	S/ alterações
ECO VIAS URINÁRIAS	S/ alterações
ECG	S/ alterações
DOPPLER DE PARTES MOLES / TECIDOS DA FACE	Hemangioma de alto fluxo
CARIÓTIPO	S/ alterações

Fonte: exames realizados durante o internamento

Aos três anos, observam-se ainda perímetro cefálico diminuído (43,8cm), baixa implantação de orelhas, macroglossia, epicanto, cantos da boca voltados para baixo, face de capacete de guerreiro grego, hipertelorismo e hipoplasia de gônadas. O diagnóstico de SWH não foi confirmado por meio de cariótipo.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Wolf – Hirschhorn (WHS), é uma doença genética rara causada por deleção do braço curto do cromossomo 4 com alteração do gene WHSC, ocasionando um comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor, convulsões e traços faciais peculiares, além de um grave comprometimento da qualidade de vida da criança e até a morte^{4,10,12}.

Dentre as manifestações clínicas, o hipertelorismo, epicanto e microcefalia são as manifestações mais expressivas da síndrome¹, sendo elas identificadas no paciente do presente estudo.

Em relação ao diagnóstico, a suspeita clínica se mantém com a contemplação de baixo peso ao nascer, hipotonia, crises convulsivas, microcefalia com assimetria craniana (em capacete de guerreiro), hipertelorismo, fissuras palpebrais, boca em forma de carpa, implantação baixa das orelhas, retrognatismo, podendo notar-se retardo mental, e cardiopatia congênita. A fenda palatina está presente em apenas 50% dos casos, o que torna o caso em estudo ainda mais peculiar. Os homens podem apresentar hipospádia e criptorquidia³.

Contudo, a confirmação diagnóstica deve ser rea-

lizada com a utilização de análise do cariótipo, a pesquisa de regiões específicas por FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) ou pelo MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification). Nos últimos anos, a primeira linha para tal confirmação diagnóstica, é a avaliação por Array Comparative Genomic Hybridization (array-CGH) ¹³.

Vale ressaltar que o diagnóstico só é endossado com a detecção da deleção do braço curto do cromossomo 4, para isso utiliza-se o cariótipo em cultura de células do sangue periférico, contudo em casos onde a deleção é submicroscópica e o cariótipo se apresenta normal, faz-se necessário a utilização de outras técnicas diagnósticas, dentre elas citogenética convencional, FISH, MLPA e array-CGH⁶.

O diagnóstico diferencial por sua vez, deve ser feito com a síndrome Pitt-Rogers-Danks, doença também genética causada por uma microdeleção do cromossomo 4, que se manifesta com um atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia, fâcies caracterís-

tica, deficiência mental e convulsão. Possui prognóstico desfavorável com a sobrevivência de aproximadamente dois anos, o óbito é devido às complicações respiratórias e cardíacas. ^{3,7,14}. A diferenciação se faz por meio do cariótipo, que no presente caso não demonstrou anormalidades.

Com o diagnóstico determinado, permite-se delinear um plano estratégico para o portador e sua família permitindo um seguimento mais dirigido, bem como a apresentação de um prognóstico. Este depende da presença ou ausência de malformações graves e epilepsia².

CONCLUSÃO

A SWHS aqui relatada se refere a uma doença genética rara, com prognóstico reservado e que necessita de diagnóstico precoce, a fim de permite delinear um plano estratégico para o portador e sua família, alcançando assim um seguimento mais dirigido, e garantindo uma melhor qualidade de vida ao doente.

Pascolat G, Colomé FB, Silva TR, Faxina CF, Hasegawa HA. Syndrome of Wolf- Hirschhorn: case report. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):67-69.

ABSTRACT - Introduction: Wolf-Hirschhorn syndrome is a genetic anomaly characterized by the terminal deletion of the short arm of chromosome 4 (4p16.3). Patients with this syndrome may present mental deficiency and seizures. The genetic study is fundamental for the syndromic diagnosis and prognosis evaluation. Case report: male, 3 years old, diagnosed with WHS (confirmed by karyotype), presents with reduced cephalic perimeter, low ear-implantation, macroglossy, epicanthus, hypertelorism and gonadal hypoplasia. Discussion: Hypertelorism, epicanthus and microcephaly are the most significant clinical manifestations, and the diagnosis can only be confirmed using the karyotype, allowing the physician to establish a directed and more specific follow-up. Conclusion: WHS is a rare genetic disease with a dark prognosis and demands an early diagnosis, in order to allow the creation of a strategic therapeutic plan, suitable follow-up and a great improvement on the patient and family's quality of life.

KEYWORDS - Genetics, Karyotype, Wolf-Hirschhorn Syndrome.

REFERÊNCIAS

- GONZALES, C.H.; WAJNTAL, A.; CAPELOZZI, V.L. Caso em Foco. J. Pediat. São Paulo, 1981, 3: 180-184.
 - BATTAGLIA A, SOUTH S, CAREY JC. Clinical utility card for: Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. European Journal of Genetics. 2011. 19(4).
 - ZOLLINO M, LECCE R, FISCHETTO R, MURDOLO M, FARAVELLI F, et al. Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. Am J Hum Genet 2003; 72: (7) 590-7.
 - BERGEMANN, A.D.; COLE, F.; HIRSCHHORN, K. The etiology of Wolf-Hirschhorn Syndrome. Trends in genetics. March 2005, 21 (3): 188-195
 - DIAS, C; MOTA, FM; COSTA, A; REIS, LM. Genes, Crianças e Pediatras. Revista do hospital de crianças Maria Pia. 2006. 15(2).
 - KIM, C.A. ALBANO, L.M.J. BERTOLA, D.R. Genética na prática pediátrica. Pediatria – Instituto da criança hospital das clínicas. 1 edição. Editora Monole. Barueri-Sp. 2010.
 - CABRERA IJC, MARTI HM, FERNÁNDEZ BM, TOLEDO L, ANDRÉS CR, ORERA MA. Familiar Pitt-Rogers-Danks: two new cases. Rev Neurol 2001; 33 (13): 439-43.
 - MOREIRA, A. S. S, RAMOS, T. D. SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN: RELATO DE CASO. XXVII Jornada Científica do Internato do Curso de Medicina do UNIFESO, 2016. 1(1).
 - BARRETO, MC. Deleção na região do Síndrome de Wolf-Hirschhorn: do genótipo ao fenótipo. 2014. 50 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014. Disponível em: . Acesso em: 19 Ago. 2016.
 - DUARTE, RCB et al. Síndrome de Wolf-Hirschhorn (deleção do braço curto do cromossomo 4p): Relato de caso. Rev. Para. Med. 2007, 21(3): 53-57
 - MEDINA R, ROJAS M, GUEVARA R, CAÑIZALES E, JAIMES V. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. Arch Venez Puer Ped 2008; 71. 91-5.
 - JORGE A. AVIÑA F, DANIEL A. HERNÁNDEZ A. Síndrome de Wolf-Hirschhorn: Microdelección distal del brazo corto del cromossoma 4. Rev Chil Pediatr 2008; 79 (1): 50-53.
 - MILLER DT, ADAM MP, ARADHYA S, BIESECKER LG, BROTHMAN AR, CARTER NP et al. Consensus Statement: Chromosomal Microarray is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities of Congenital Anomalies. The American Journal of Human Genetics. 2010; 86. 749-764
 - RODRÍGUEZ L, ZOLLINO M, CLIMENT S, MANSILLA E, LÓPEZGRONDO-NA F, et al. The new Wolf-Hirschhorn syndrome critical region (WHSCR-2): a description of a second case. Am J Med Genet 2005; 136 (15): 175-8..
-

TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM CRIANÇA APÓS TRAUMA FECHADO, ASSOCIADO À EMBOLIA SÉPTICA ESTAFILOCÓCICA - RELATO DE CASO.

DEEP VEIN THROMBOSIS IN CHILD AFTER CLOSED TRAUMA, ASSOCIATED WITH STAPHYLOCOCCUS AUREUS SEPTIC EMBOLISM - CASE REPORT.

Priscila Kobayashi **BONATTO**¹, Clóvis Rodrigo Guimarães Braz Pereira da **SILVA**²,
João Elias Ferreira **BRAGA**³, Gilberto **PASCOLAT**⁴.

Rev. Méd. Paraná/1463

Bonato PK, Silva CRGBP, Braga JEF, Pascolat G. Trombose venosa profunda em criança após trauma fechado, associado à embolia séptica estafilocócica - relato de caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):70-74.

RESUMO - A trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP) compõem a síndrome do tromboembolismo venoso. Embora seja uma patologia rara na faixa etária pediátrica, mesmo em trombofílicos, é descrita a associação com traumatismos e procedimentos ortopédicos. Trata-se do relato de uma criança de 8 anos que desenvolveu TVP durante a internação no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba por quadro de artrite séptica após trauma fechado de tornozelo, esse também evoluiu com embolia séptica pulmonar e necessitou de seguimento multiprofissional durante o internamento e após a alta. Devido à apresentação pouco específica e a raridade de TVP em crianças, torna-se comum a negligência dessa patologia nos diagnósticos diferenciais. Ressaltamos a necessidade de se ter a TVP como hipótese diagnóstica também na faixa etária pediátrica, bem como a importância do acesso rápido aos exames de imagem, para que se tenha um diagnóstico precoce e um melhor desfecho para os casos.

DESCRITORES - Trombose Venosa Profunda, Pediatria, Artrite Séptica, Trauma.

INTRODUÇÃO

Tromboembolismo venoso (TEV) é uma entidade clínica que engloba classicamente duas formas de apresentação, a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP).⁽¹⁾ Embora seja uma patologia rara na faixa etária pediátrica,⁽²⁾ mesmo em portadores de trombofilia hereditária⁽³⁾, com incidência aproximada de 0.7 a 5.3/10,000 admissões hospitalares,^(2,4) existem relatos de associação da TVP com lesões traumáticas e procedimentos ortopédicos, fatores de risco já bem estabelecido na população adulta.⁽¹⁾ A taxa de mortalidade na população pediátrica com TEV é de aproximadamente 2,2%.⁽⁴⁾

TEV apresenta-se com incidência bimodal na pediatria, com o primeiro pico ocorrendo em lac-

tentes e o subsequente em adolescentes.⁽²⁾ A diferença na distribuição por sexo, só é observada na adolescência, prevalecendo no sexo feminino associado ao uso de anticoncepcionais hormonais combinados, na gravidez ou puerpério.^(3,4)

A fisiopatologia advém de alterações já descritas por Virchow, em 1856, na sua famosa tríade (estase, lesão endotelial e estado de hipercoagulabilidade).⁽⁴⁾ Apenas 5% dos casos de TVP diagnosticados são definidos como de origem idiopática, sendo a grande maioria relacionada a algum dos seguintes fatores de risco: presença de cateter venoso central, traumas (causas externas ou pós-cirúrgico), neoplasias, doenças do tecido conjuntivo, diabetes mellitus, obesidade, infecções e trombofilias hereditárias ou adquiridas. Dentre esses fatores de risco, a presença de cateter venoso central demonstra ser

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

1 - Especializanda de pediatria do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

2 - Acadêmico de medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

3 - Acadêmico de medicina da Faculdade Evangélica do Paraná.

4 - Chefe do serviço de pediatria do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

o mais comum, podendo ser superado pelas infecções, em crianças menores de 1 mês de idade.

O diagnóstico de TVP se baseia na clínica associada a exames de imagem comprobatórios, já que há um consenso mundial de que apenas o diagnóstico clínico é insuficiente na faixa etária pediátrica. ⁽⁵⁾ Em mais de 50% dos casos de TVP, o quadro clínico pode ser oligo ou assintomático, necessitando de exames complementares. Para essa finalidade, o ecodoppler venoso, vem sendo cada vez mais utilizado. ^(2,5,6)

As manifestações mais características observadas são: dor, calor, edema e alteração da coloração do membro, associados à limitação ou impotência funcional. É importante salientar também que, em 30-50% dos casos de suspeitas de TVP, os sintomas característicos presentes podem ser consequência de outras doenças infecciosas ou sistêmicas simulando TVP. ⁽⁵⁾ A abordagem terapêutica padrão consiste na anticoagulação já na fase aguda da doença, com heparina não fracionada (HNF) durante 5 a 10 dias, seguidos por uso de anticoagulantes orais.

A profilaxia será permanente ou temporária, de acordo com o fator etiológico, a extensão e a persistência de fatores de risco. ^(2,3,6) A síndrome pós-trombótica é uma complicação que ocorre em 12,4% a 30% dos casos de TVP em crianças. Mais comumente surgem nos primeiros 2 anos, podendo aparecer até mesmo 10 anos após o evento. Tem relação direta com o tamanho do trombo e costuma evoluir com hiperpigmentação, dor e ulceração dos membros acometidos. ^(2,6) A taxa de recorrência de fenômenos tromboembólicos em idade pediátrica é de cerca de 6%. ⁽⁴⁾

Apresentação do Caso

Paciente masculino, 8 anos, morador de Piraquara-PR, vítima de queda de bicicleta, no dia 07/03/2016, havendo trauma direto em região de tornozelo direito. Procurou atendimento, no dia seguinte, em unidade básica de saúde, devido a dor, edema local e dificuldade para deambular, sendo prescrito anti inflamatório e orientado gelo local. Evoluiu com piora da dor, hiperemia e aumento do volume do tornozelo direito, e apresentou febre aferida de 38,5°C, sendo levado pelo pai a UPA, de onde foi encaminhado ao Serviço de Pediatria do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba no dia 09/03/2016.

Criança previamente hígida, sem comorbidades ou alergias conhecidas, calendário vacinal em dia, havendo como histórico hospitalar, um internamento por pneumonia aos 3 anos de idade, sem intercorrências. No presente internamento, apresentava-se em bom estado geral, afebril, dados vitais estáveis e com aumento de volume em maléolo medial direito, hiperemia e aumento da temperatura local, dor a mobilização passiva e ativa do tornozelo, sem equimoses ou escoriações. Pulsos tibial posterior e pedioso presentes e simétricos bilateralmente. Demais sem particularidade. Solicitados exames laboratoriais e RX de tornozelo.

No primeiro dia de internamento, o paciente voltou a apresentar febre, com pico de 39°C, e os exames (09/03/16) apresentaram: PCR 155.7/ Hb 12.1/ VG 36/ Leuco 21.470/ Bast 5%/ Seg 89%/ Linf 2%/ Plaquetas 287.000. O RX de tornozelo (09/03/16) mostrou aumento de partes moles, e a ecografia de pé direito (10/03/16) apresentou derrame articular de 2,5mm e coleção laminar em subcutâneo.

Solicitado avaliação das equipes de Cirurgia Vascular e Ortopedia.

Avaliado pela ortopedia, em 10/03/16, sendo sugerido apenas manejo clínico, sem necessidade de drenagem.

Pela Cirurgia Vascular, constatou-se boa perfusão arterial periférica, com pulsos palpáveis, simétricos e ausência de empastamento de panturrilhas, com baixo risco de TVP. Solicitado atentar para sinais de síndrome compartimental e prescrito heparina de baixo peso molecular (HBPM) em dose profilática. Devido a principal hipótese diagnóstica de artrite séptica estabelecida, foi iniciado oxacilina.

Pela ortopedia, optou-se pela exploração cirúrgica da articulação tibiotársica, que ocorreu no dia 11/03/16, via acesso anterior, com drenagem de secreção purulenta em abundante quantidade. Também foi necessária a realização de fasciotomia em todos os compartimentos do pé, havendo saída de secreção purulenta por todos eles (Figuras 1 e 2). Prosseguiu-se com lavagem exaustiva das incisões, sendo mantidas fechadas apenas por curativo estéril. Nesta ocasião, foi acrescentado gentamicina ao esquema de antibioticoterapia com oxacilina.

FIGURA 1 - EXPLORAÇÃO DO COMPARTIMENTO DORSAL DO PÉ



FIGURA 2 - EXPLORAÇÃO DOS COMPARTIMENTOS LATERAL, DORSAL E TIBIOTÁRSICO.



Paciente evoluiu com melhora parcial do estado geral, com picos febris esporádicos e rash cutâneo intermitente, iniciou mobilização do leito, sendo suspensa a heparina. Permanecia com dor de elevada intensidade em todo o membro inferior direito. Os curativos foram trocados diariamente, sendo que as primeiras trocas ocorreram no centro cirúrgico, sob sedação.

No quinto dia de internamento hospitalar (14/03/16), apresentou edema até a raiz da coxa direita e aumento da temperatura local, sendo solicitado Doppler venoso e iniciado HBPM em dose terapêutica. O exame (16/03/16) confirmou a presença de trombose venosa em toda extensão da veia safena parva e poplítea direita, optando-se por manter a conduta terapêutica com heparina.

Ainda no quinto dia de internamento, houve a deolutiva do departamento de microbiologia, que evidenciou a presença de MRSA, no material obtido da drenagem cirúrgica, sendo sensível a vancomicina e a sulfa. Procedeu-se, então, à troca da antibioticoterapia para vancomicina.

No sexto dia de internamento hospitalar (15/03/16), o paciente apresentou nova piora do estado geral, com presença de pústulas cutâneas e os exames laboratoriais evidenciaram: PCR: 333.4/ VHS: 117/ Hb: 9.4/ VG: 27.8/ Leuco: 24.700/ Bast: 23%/ Seg: 58%/ Linf: 6%/ PLAQ: 190.000. Hemocultura positiva para coco gram positivo e novo RX de tórax (17/03/16) com derrame pleural pequeno à direita e múltiplos focos de opacidade pulmonar bilateralmente, suspeitando-se de embolia séptica. Iniciado então associação de clindamicina à vancomicina. Não houve evidência de melhora clínica, optando-se pela suspensão da clindamicina no dia 18/03/16, e sendo prescrito rifampicina em associação à vancomicina.

Repetido RX tórax em 21/03/16, com aumento do derrame pleural à direita, sendo optado por conduta expectante. Em 22/03/16, realizado ecografia de tórax, evidenciando derrame pleural livre bilateral medindo 24 mm à direita e 27 mm à esquerda.

Já no décimo quinto dia de internamento (23/03/16), pela boa resposta à terapêutica, instituiu-se a troca da vancomicina endovenosa para terapia via oral, com rifampicina e ciprofloxacino. Houve boa aceitação da medicação via oral e a melhora clínica ocorreu gradualmente. Exames laboratoriais do vigésimo dia de internamento (29/03/16) evidenciaram: Hb 7.6/ VG 24.1/ Leuco 11.200/ Bast 1%/ Seg 82%/ Linf 16%/ Plaquetas 769.000/ PCR 163/ coagulograma: KPTT 1.09/ RNI 1.48.

No vigésimo terceiro dia de internamento (01/04/16), foi suspenso a antibioticoterapia vigente e iniciado sulfametoxazol + trimetoprim. Pela Ortopedia, a ferida se apresentava em bom aspecto, sem sinais de infecção, com presença de tecido de granulação e fibrina (Figura 3).

FIGURA 3 - TECIDO DE GRANULAÇÃO EM INCISÃO LATERAL DO PÉ



Solicitada avaliação da equipe de Cirurgia Plástica, sendo constatada a necessidade de enxertia. O paciente foi mantido na enfermaria da pediatria, aguardando os procedimentos da equipe de cirurgia plástica, fazendo uso de sulfametoxazol + trimetoprim, via oral, e HBPM, havendo plano de instituir anticoagulação com rivaroxabana por 6 meses após a alta hospitalar.

Ao todo, foram realizados 4 auto enxertos com matriz dérmica nas áreas cruentas do pé direito, com boa evolução, recebendo alta no dia 14/04/16, trigésimo quinto dia de internamento hospitalar. O paciente foi encaminhado para os cuidados ambulatoriais das equipes de cirurgia plástica, ortopedia e hematologia, para prosseguir investigação de provável trombofilia.

DISCUSSÃO

Embora rara a ocorrência de tromboembolismo venoso na idade pediátrica ^(1,2,3), estimando-se uma incidência de 0,07 a 5,3/10.000 ^(2,3), a maioria dos casos está associada a algum fator de risco, e apenas 5% são idiopáticos. Dentre estes, ressalta-se: obesidade, presença de cateter venoso central, traumatismos, doen-

ças associadas a estados de hipercoagulabilidade (neoplasias, doenças do tecido conjuntivo, patologia renal, diabetes mellitus, doença inflamatória intestinal), infecções, cirurgias e anomalias da coagulação hereditárias ou adquiridas (mutação do fator V de Leiden, déficit de proteína S ou de antitrombina III, hiper homocisteinemia, presença de anticorpos antifosfolipídicos, de anticorpos anticardiolipina ou de anticoagulante lúpico).

Frequentemente, fatores de risco hereditários interagem com fatores de risco transitórios (adquiridos e/ou ambientais), aumentando o “potencial trombótico”, podendo resultar num risco superior à soma das contribuições individuais. ⁽⁴⁾

A baixa incidência de TEV na infância tem sido explicada por uma menor capacidade na geração de trombina e ao aumento do potencial antitrombótico exercido pelo endotélio vascular. ⁽³⁾

Quatro fatores de risco bem estabelecidos para o surgimento de TVP foram encontrados em nosso paciente, como trauma em membro inferior, infecção, intervenção cirúrgica e restrição ao leito.

Em pediatria, 67% dos casos de TVP costumam ocorrer em membros superiores, quase a totalidade relacionada à utilização de cateter venoso central. ⁽²⁾ Como consequência de traumatismos, a TVP prevalece em membros inferiores, relacionada mais comumente a fraturas de colo ou diáfise de fêmur (40%), seguido por fraturas da tíbia/tornozelo e da pelve/acetábulo. Há ainda relatos na literatura associando eventos de TEV a cirurgias ortopédicas eletivas, tais como osteotomias e fixação de fraturas de ossos longos, embora essa incidência seja inferior a 1% do total de casos. ^(1,3)

Apesar da raridade descrita, foi o caso desse paciente, na medida em que evoluiu com TVP após cirurgia ortopédica, envolvendo complicações pós traumáticas de tornozelo e compartimentos do pé.

Existe um consenso mundial de que apenas o diagnóstico clínico não é suficiente para o diagnóstico definitivo de TVP, devendo ser realizado um exame que demonstre direta ou indiretamente a presença do trombo. A flebografia permanece como método diagnóstico de referência para confirmação de TVP. No entanto, o exame não invasivo mais frequentemente utilizado para diagnosticar TVP é a ultrassonografia venosa com doppler. O valor preditivo positivo da ultrassonografia venosa com doppler aproxima-se de 95%. Estudos validando o uso do ultrassom com doppler no diagnóstico de TVP em crianças não são encontrados. ⁽⁵⁾

O paciente em questão foi submetido a ecografia com doppler de membro inferior direito, evidenciando trombose da veia safena parva superficial. Oito dias após, foi realizado novo doppler, apresentando evolução do quadro, com trombose em toda a extensão da safena parva e em poplítea direita.

Em relação ao tratamento, devido à raridade do tromboembolismo venoso na idade pediátrica, existem poucos trabalhos que analisam esse tópico, não havendo ainda padronização para o mesmo. De modo geral,

o tratamento parte dos princípios já estabelecidos para o adulto. ⁽³⁾

A abordagem terapêutica padrão consiste na anticoagulação, já na fase aguda da doença, com heparina não fracionada (HNF) durante 5 a 10 dias, seguidos por uso de anticoagulantes orais, durante 2 a 3 meses, em casos de tromboes limitadas às pernas, mantendo por 4 a 6 meses nos casos de trombose iliofemoral e/ou embolia pulmonar. ^(5,6) Por essa razão, nosso paciente foi mantido durante o internamento com enoxaparina (heparina de baixo peso molecular) em dose plena e foi de alta com prescrição de rivaroxabana por 6 meses para continuidade do tratamento.

O uso da HBPM é uma opção segura e tem se mostrado vantajosa pelo tempo de meia vida mais longo, efeito anticoagulante mais consistente, resultante de sua maior biodisponibilidade, e pela menor necessidade de monitorização terapêutica, ^(2,6,8) motivos pelos quais foi adotado como terapêutica para o paciente em questão. Tem ainda menor risco de induzir trombocitopenia e osteoporose, comparada à heparina não fracionada. ^(2,3,8)

O tratamento a longo prazo com anti vitamina K (anticoagulante oral) segue, de modo geral, a orientação utilizada para adultos. A complicação mais frequente é hemorragia e, em crianças submetidas a tratamento anticoagulante de longo prazo, embora raras, incluem queda de cabelo, calcificação traqueal e alteração de densidade óssea. ⁽³⁾

A profilaxia será permanente ou temporária, de acordo com o fator etiológico, a extensão e a persistência de fatores de risco. ^(2,3,6) Estudos sobre assunto nesta faixa etária são escassos e, por isso, até então não se chegou a um consenso. ^(6,7) Aproximadamente dois meses após a suspensão da anticoagulação, com exceção de crianças em que a TVP foi desencadeada por cateter ou neoplasias, as demais devem ser investigadas para trombofilia. Por isso nosso paciente seguirá acompanhamento ambulatorial com o serviço de hematologia do hospital.

O uso de fibrinolíticos está bem estabelecido no tratamento de embolia pulmonar em adultos, porém, não há na literatura, relato de seu uso em crianças, havendo apenas referência a seu uso eventual em adolescentes. ⁽³⁾ Portanto, a terapia trombolítica em crianças não tem indicações bem estabelecidas, não devendo ser utilizada rotineiramente em crianças. ⁽⁷⁾

Foi apresentado no Congresso Latino Americano de Infectologia Pediátrica, em São Paulo, em 2013, caso semelhante ao do nosso paciente: trombose venosa profunda secundária a artrite séptica por estafilococo aureus em um menino de 11 anos, na Costa Rica. O mesmo foi hospitalizado por dor em joelho direito e dificuldade de deambular, além de febre, há 4 dias. O ultrassom revelou derrame sinovial supra patelar e líquido grumoso. O ultrassom com doppler evidenciou trombose venosa de poplítea e femoral superficial direitas. Realizado osteotomia e artrostomia. Iniciado

clindamicina, amicacina e enoxaparina. Na hemocultura e no líquido articular, houve crescimento de estafilococo aureus metilicina resistente, sendo substituído a antibioticoterapia com vancomicina. Ante o diagnóstico de osteoartrite séptica, foi dado alta com sulfametoxazol + trimetropim por 21 dias. Seis meses depois foi suspensa enoxaparina, após ter um ultrassom com doppler normal. ⁽⁹⁾

CONCLUSÃO

Embora raro, o tromboembolismo venoso em idade pediátrica associa-se a uma morbimortalidade importante, ^(3, 4, 5) tornando-se indispensável que todo o médico assistente de crianças e adolescentes tenha

conhecimento desta patologia e elucide o diagnóstico ante a presença de sinais ou sintomas sugeridos.

Ressalta-se a necessidade da confirmação diagnóstica através de exames de imagem, tornando o acesso rápido a esse tipo de ferramenta fundamental para um bom desfecho dos casos. Mais estudos serão necessários, a fim de se formular um consenso a respeito da necessidade de se realizar profilaxia e quais os pacientes que mais se beneficiariam com a mesma.

Bonatto PK, Silva CRGBP, Braga JEF, Pascolat G. Deep venous thrombosis in child after closed trauma, associated with staphylococcus aureus septic embolism - case report. *Rev. Méd. Paraná, Curitiba*, 2017;75(2):70-74.

ABSTRACT - Deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PTE) make up the venous thromboembolism syndrome. Although it is a rare pathology in the pediatric age group, even in thrombophilia, the association with trauma and orthopedic procedures is described. This is the report of an 8 years old child who developed DVT during admission in the Evangélico University Hospital of Curitiba for septic arthritis after closed ankle trauma, who also developed pulmonary septic embolism and required multi professional follow-up during hospitalization and after his discharge. Because of the poorly specific presentation and rarity of DVT in children, it is common to neglect this pathology in differential diagnosis. We emphasize the need to have DVT as a diagnostic hypothesis in the pediatric age group too, as well as the importance of fast access to imaging tests, in order to have an early diagnosis and a better outcome for the cases.

KEYWORDS - Deep Vein Thrombosis, Pediatrics, Septic Arthritis, Trauma.

REFERÊNCIAS

- Murphy RF, Naqvi M, Miller PE, Feldman L, Shore BJ. Pediatric orthopaedic lower extremity trauma and venous thromboembolism. *J Child Orthop*. 2015;9(5):381-384. doi: 10.1007/s11832-015-0697-1.
 - Loureiro CC, Rezende T. Tromboembolismo venoso aos 6 anos. *Acta Ped. Portuguesa: Rev. de Medicina da Criança e do Adolescente*. 2007;38(6):265-267
 - Maffei FHA, Yoshida WB, Lastória S. Tromboembolismo venoso em crianças e adolescentes. *J Vasc. Bras*. 2002;1(2):121-128.
 - Pereira H, Sousa M, Isvarlar P, Ferreira N. Tromboembolismo venoso em idade pediátrica. *Nascer e Crescer [Internet]*. 2014 Jun [citado 2016 Out 07]; 23(2): 83-86. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S087207542014000300006&lng=pt.
 - Doria S, Noguchi DT, Pavez JD. Trombose venosa profunda na faixa etária pediátrica. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2001;13(1):15-20.
 - Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010.
 - Greene LA, Goldenberg. Deep Vein Thrombosis: Thrombolysis in the Pediatric Population. *Semin Intervent Radiol* 2012, 29;36-43.
 - Kerlin BA. Current and Future management of pediatric venous thromboembolism. *Am J Hematol*. 2012 May; 87 (01): S68-S74. doi: 10.1002/ajh.23131.
 - Vargas Gutierrez M, Vivas Moresco M, Ulloa Gutierrez R. Trombosis venosa séptica profunda secundaria a osteomielitis aguda, artritis séptica y piomiositis por Staphylococcus aureus en 3 niños de Costa Rica. Abstract en el XV Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica (SLIPE 2013); 2013 jun 26-29: São Paulo, Brasil. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.03.017>.
-

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE COLECISTECTOMIA POR LAPAROSCOPIA CONVENCIONAL E MINILAPAROSCOPIA REALIZADAS EM HOSPITAL ESCOLA.

COMPARATIVE TRIAL BETWEEN CONVENTIONAL LAPAROSCOPIC AND MINILAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY PROCEEDED AT SCHOOL HOSPITAL.

Letícia Schlichting **DELATORRE**¹, Quézia Tizo **SANTOS**¹, Rafaela Rossi **ASSMANN**¹,
Rayana Camille Leichtweis de **OLIVEIRA**¹, Eliane Mara Cesario Pereira **MALUF**²,
James **SKINOVSKY**^{2,3}, Flávio **PANEGALLI FILHO**³.

Rev. Méd. Paraná/1464

Delatorre LS, Santos QT, Assmann RR, Oliveira RCL, Maluf EMCP, Skinovsky J, Panegalli Filho F. Estudo comparativo entre colecistectomia por laparoscopia convencional e minilaparoscopia realizadas em hospital escola. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):75-79.

RESUMO - O advento de procedimentos como a minilaparoscopia (MLC) tem feito com que a laparoscopia convencional (LC) seja reconsiderada. Contudo, ainda não está claro se a MLC adiciona benefícios aos já gerados pela LC. Objetivo: Este estudo busca comparar tempo cirúrgico, complicações peri e pós-operatórias, marcadores inflamatórios e dor referida das colecistectomias por LC e MLC. Métodos: Foi realizado um ensaio clínico randomizado no Hospital da Cruz Vermelha-PR, sendo analisados os dados de 37 pacientes, 18 submetidos à LC e 19, à MLC. Desses, 24,32% foram homens e 75,77%, mulheres. Resultados: Dentre os resultados, a LC apresentou menor tempo cirúrgico e a MLC menor dor no sétimo pós-operatório, ambos com significância estatística. Conclusão: Conclui-se que ambas as técnicas se mostraram seguras e efetivas, cabendo cirurgião a escolha da técnica que apresenta maior habilidade e que seja mais adequada para o paciente.

DESCRITORES - Laparoscopia, Colecistectomia, Colecistectomia Laparoscópica.

INTRODUÇÃO

A introdução da cirurgia laparoscópica foi um marco importante na evolução da cirurgia geral e, atualmente, é conhecida por diminuir o tempo de recuperação e atenuar a resposta inflamatória resultante de procedimentos cirúrgicos.¹²

A videolaparoscopia foi um avanço tanto na parte estética quanto nos resultados peri e pós-operatórios. O tamanho reduzido das incisões e o menor tempo de recuperação trouxeram maior satisfação aos pacientes. Desde seu advento, a laparoscopia convencional se tornou padrão ouro para o tratamento da doença biliar e tem se mantido essencialmente sem mudanças, permitindo aos pacientes rápida recuperação com baixo índice de dor pós-operatória e, portanto, curto prazo de interna-

mento hospitalar.^{2,5,15}

A técnica laparoscópica convencional consiste na confecção de quatro incisões e de um pneumoperitônio por dióxido de carbono. Uma incisão é feita no interior da cicatriz umbilical, com diâmetro médio de 15 mm, outra na região supraumbilical para colocação da ótica, e mais duas para inserção de trocartes na região epigástrica e no hipocôndrio direito, ambas com diâmetro médio de 10 mm.

Atualmente, a laparoscopia convencional está sob reconsideração após o advento dos novos procedimentos minimamente invasivos, incluindo a minilaparoscopia, que acabou por ampliar os horizontes da cirurgia laparoscópica moderna. Este procedimento é tecnicamente mais exigente e, portanto, de difícil aplicabilidade geral. Todavia, por utilizar menores incisões, acredita-se que o grau de

Trabalho realizado na Universidade Positivo.

1 - Acadêmicos de Medicina da Universidade Positivo.

2 - Professores do curso de Medicina da Universidade Positivo.

3 - Médicos Cirurgiões do Hospital da Cruz Vermelha Filial do Paraná.

invasão diminua em comparação à técnica convencional e assim melhora potencialmente os resultados cirúrgicos.^{2,15,19}

A técnica minilaparoscópica consiste na realização de pneumoperitônio pela incisão umbilical, por onde se insere um trocarte de 10 mm e, em seguida, a ótica de laparoscopia. São então inseridos mais três trocartes: o trocarte epigástrico de 3 mm e dois trocartes de 2 mm inseridos na região subcostal direita.¹⁹

O benefício das técnicas videolaparoscópicas para retirada cirúrgica da vesícula biliar é evidente, por se tratarem de técnicas minimamente invasivas. Os resultados da colecistectomia minilaparoscópica encontrados na literatura são ajustados de acordo com protocolos de aplicação específicos de cada serviço, tamanhos de trocartes utilizados, analgesia padrão e critérios de seleção da amostra e, portanto, suas variantes no desfecho do tratamento da doença da vesícula biliar permanecem obscuras.²

Mediante isso, e somando-se o fato de que a colecistectomia é um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados no mundo devido à alta prevalência de casos de litíase biliar, este ensaio clínico randomizado tem o intuito de comparar o impacto destas cirurgias laparoscópicas em uma população alvo, analisando possíveis vantagens e desvantagens inerentes a cada procedimento.

Objetivo

Comparar a LC e a MLC em relação ao tempo cirúrgico, complicações peri e pós-operatórias, variações de marcadores inflamatórios (proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação) e dor referida pelo paciente.

MATERIAIS E MÉTODOS

Ensaio clínico randomizado realizado no Hospital da Cruz Vermelha Filial do Paraná, Curitiba, PR, no período de julho de 2015 a Outubro de 2015 e maio de 2016 a junho de 2016. Aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Positivo (CEP-UP) em 15 de junho de 2015 (número 038360/2015).

Foram analisados dados referentes à dor, tempo cirúrgico e complicações de duas diferentes técnicas de colecistectomia videolaparoscópica, além de informações gerais, como sexo, idade, altura, IMC e comorbidades dos pacientes submetidos a essas cirurgias.

Foram incluídos na pesquisa pacientes entre 16 e 80 anos, de ambos os sexos, com colelitíase sintomática, encaminhados ao Hospital Cruz Vermelha Filial do Paraná e que aceitaram participar do estudo após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídos da pesquisa pacientes com colecistite aguda, obesidade mórbida, múltiplas cirurgias abdominais prévias ou doença psiquiátrica grave; além daqueles que se recusaram a participar do estudo.

Por conveniência e disponibilidade dos pesquisadores e da equipe cirúrgica, decidiu-se por uma amo-

stra de 40 pacientes. Esses foram divididos por aleatorização simples em dois grupos. Em cada um desses grupos, a colecistectomia foi realizada por uma das seguintes técnicas: LC ou MLC. Apenas a equipe cirúrgica e o próprio paciente tinham conhecimento sobre a técnica utilizada; os pesquisadores se mantiveram cegos até o fim das cirurgias.

Foi elaborado um protocolo para coleta de informações preenchido pelo cirurgião após o procedimento, contendo os dados idade, sexo, peso, altura, IMC, comorbidades, técnica cirúrgica, tempo decorrido, intercorrências peri-operatórias e complicações verificadas no primeiro dia após a colecistectomia.

No primeiro dia pós-operatório, dados como ocupação, dados vitais (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e temperatura), PCR e VHS (pré-operatório, 6 e 24 horas após o procedimento) foram analisados pelos pesquisadores. Também foi aplicado um questionário – adaptação da Carolinas Comfort Scale TM⁴ - para verificação da escala subjetiva de dor, em que o paciente graduou a dor que sentia de 0 a 5 (em que 0 indicava nenhuma dor e 5 a pior dor possível) ao realizar os seguintes movimentos: deitar-se, curvar-se, sentar-se, tossir ou respirar fundo, caminhar e atividades de vida diária como sair da cama, tomar banho ou vestir-se. Analisou-se a somatória das pontuações de dor referida pelos pacientes em cada item do questionário.

O trauma cirúrgico foi avaliado por meio de provas inflamatórias. A análise da resposta inflamatória é um indicador da recuperação e reabilitação de pacientes submetidos às cirurgias minimamente invasivas. Para essa avaliação foram utilizados o PCR (proteína C reativa) e o VHS (velocidade de hemossedimentação). A avaliação foi realizada em três momentos: pré-operatório, 6 horas após a cirurgia e 24 horas após a cirurgia. O PCR foi considerado alterado quando $> 10 \text{ mg/L}$ e o VHS, se $> 20 \text{ mm}^3$.

No sétimo dia pós-operatório, aplicou-se novamente o questionário de escala subjetiva de dor e foram verificadas possíveis complicações durante a primeira semana.

Os dados pré, peri e pós-operatórios de todas as colecistectomias e dados gerais dos pacientes foram registrados em planilha eletrônica, com o uso do programa Microsoft Excel. Após digitadas, as variáveis numéricas foram apresentadas por média aritmética, desvio padrão e mediana utilizando-se o programa GraphPad Prism 5.

RESULTADOS

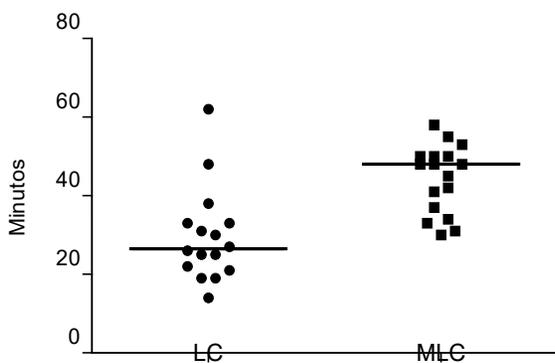
Quarenta pacientes concordaram em participar deste estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. No entanto, 3 pacientes foram excluídos após a realização dos procedimentos cirúrgicos. Um deles por ser portador da síndrome de Down e outros dois pacientes por não terem retornado para

reavaliação no sétimo dia pós-operatório.

Foram analisados os dados cirúrgicos de 37 pacientes, dos quais 24,32% eram do sexo masculino e 75,77% do sexo feminino. 18 foram submetidos à técnica laparoscópica convencional e 19, à MLC. A média ± desvio padrão de idade dos pacientes nos quais foi realizada a LC foi de 46,22 ± 13,36 anos; e daqueles em que foi realizada a MLC, igual a 40,79 ± 15,40. Em relação ao índice de massa corporal (IMC) dos pacientes, as médias foram 28,50 ± 3,30 e 26,59 ± 3,38 na LC e na MLC, respectivamente. Tais resultados mostraram que os grupos avaliados não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparados idade (p=0,19) e IMC (p=0,14).

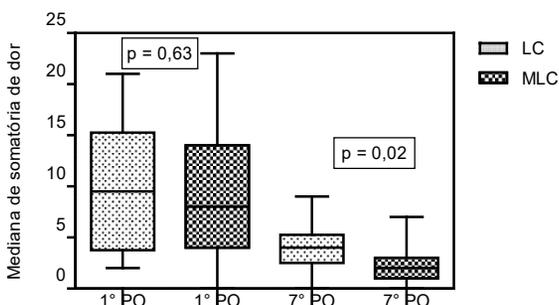
Em relação ao tempo decorrido para a realização do procedimento, observou-se tempo menor na LC, que apresentou mediana de 26,50 minutos (mínimo=14,00 e máximo=62,00) (Figura 1 e figura 3).

FIGURA 1 – MEDIANA DO TEMPO (MINUTOS) DECORRIDO EM CADA PROCEDIMENTO.



Na avaliação da escala de dor do primeiro dia pós-operatório, verificou-se que o grupo da LC obteve mediana de 9,50 (mínimo=2,00 e máximo=21,00), enquanto o grupo da MLC apresentou mediana igual a 8,00 (mínimo=0,00 e máximo=23,00). Tal resultado não se mostrou significativo estatisticamente (p=0,63). Considerando a escala de dor do sétimo dia pós-operatório, o grupo submetido à MLC apontou menor mediana, sendo igual a 2,00 (mínimo=0 e máximo=7; p=0,02) (Figura 2 e figura 3).

FIGURA 2 - MEDIANA DA SOMATÓRIA DA DOR NO PRIMEIRO DIA E NO SÉTIMO DIA PÓS-OPERATÓRIO.



Os pacientes do grupo da MLC apresentaram maior número de intercorrências durante a cirurgia, sendo dois casos de perfuração da vesícula biliar e três casos de conversão parcial do procedimento. A LC apresentou como complicações dois casos de perfuração da vesícula biliar e um caso de sangramento (Figura 3).

FIGURA 3 - DURAÇÃO DA CIRURGIA, DOR PÓS-OPERATÓRIA E NÚMERO DE INTERCORRÊNCIAS.

	LC	MLC	p
Tempo (minutos)	26,50	48,00	0,0005
Somatória de Dor 1º PO	9,50	8,00	0,63
Somatória de Dor 7º PO	4,00	2,00	0,02
Intercorrências	3	5	0,69

Os valores obtidos se mostraram semelhantes quanto aos marcadores inflamatórios coletados 24h após o procedimento cirúrgico. Na LC, o PCR e o VHS estiveram elevados, respectivamente, em 83,33% e 44,44% dos pacientes. Na MLC, houve alteração de PCR em 73,68% dos casos e de VHS, em 42,10% (Tabela 2). No grupo da LC, a mediana do PCR foi de 20,95 (mínimo=7 e máximo=181) e do VHS, de 17,50 (mínimo=1 e máximo=65). No grupo da MLC, o PCR apresentou mediana igual a 19,90 (mínimo=5,40 e máximo=80,60) e o VHS, igual a 19 (mínimo=2 e máximo=65) (Figura 4).

FIGURA 4 - NÚMERO DE CASOS EM QUE OS MARCADORES INFLAMATÓRIOS, COLETADOS 6H E 24H APÓS A CIRURGIA, SE MOSTRARAM ALTERADOS.

	LC	MLC	P
PCR 6h ≥ 10	8/18 (44,44%)	9/19 (47,36%)	0,74
PCR 24h ≥ 10	15/18 (83,33%)	14/19 (73,68%)	0,69
VHS 6h > 20	8/18 (44,44%)	8/19 (42,10%)	1,00
VHS 24h > 20	8/18 (44,44%)	8/19 (42,10%)	1,00

DISCUSSÃO

A colelitíase envolve a presença de cálculos na vesícula biliar. Há variados tipos de cálculos, com processos patogênicos diferentes. Os cálculos biliares de colesterol apresentam como alguns fatores de risco sexo feminino, obesidade, gestação e aumento da idade. Heuman et al. (2016)⁹ afirmam que as mulheres são mais propensas a desenvolver cálculos biliares, especialmente durante seus anos reprodutivos, quando a incidência destes cálculos em mulheres é 2 a 3 vezes maior que em homens. A diferença parece ser atribuível, principalmente, ao estrogênio. Neste estudo, 75,77% das cirurgias realizadas foram em indivíduos do sexo feminino e 24,32%, do sexo masculino, também corroborando com a prevalência descrita na literatura.

Em relação à faixa etária de maior incidência, a litíase biliar é rara em crianças e começa a ser identificada na adolescência. Pessoas de meia idade, entre 40 e 55 anos, são as mais susceptíveis a essa patologia, neces-

sitando de tratamento cirúrgico. A média de idade dos pacientes desta pesquisa foi de $46,22 \pm 13,36$ anos no grupo da LC e de $40,79 \pm 15,40$ anos na MLC.²

Para a realização do tratamento cirúrgico, este estudo constatou que a técnica com menor tempo foi a LC, com mediana de 25,50 minutos (mínimo=14,00 e máximo=62,00) ($p=0,005$), enquanto a MLC apresentou mediana de 48 minutos (mínimo=30 e máximo=58). O estudo de Huang *et al.*¹⁰ que contou com 90 colecistectomias, divididas em três técnicas videolaparoscópicas, apresentou tempos cirúrgicos com medianas de 47,7 minutos (mínimo=18 e máximo=85) na LC e de 64,8 minutos (mínimo=25 e máximo=150) na MLC. Apesar de apresentar medianas acima das encontradas neste estudo, Huang *et al.*¹⁰ confirmam o menor tempo cirúrgico destinado à execução da LC.

As duas técnicas se mostraram seguras, não apresentando diferença significativa no número de intercorrências ($p=0,69$). Dos procedimentos em que a técnica sorteada foi a MLC, três necessitaram de conversão parcial para a técnica laparoscópica convencional, o que representa 15,78% da amostra. Na pesquisa de McCloy *et al.*¹³, também foram necessárias conversões parcial (5,8%) e total (6,6%) para LC.

Segundo Sherwinter *et al.*²⁰, as complicações mais comuns na LC são lesão pelo trocar/lesão por agulha, hemorragias e lesão do ducto biliar. Neste ensaio clínico, o grupo da técnica laparoscópica convencional apresentou como intercorrências dois casos de perfuração da vesicular biliar (11,11%) e um caso de sangramento (5,55%). Em pesquisa realizada por Duca *et al.*⁸, em 15,9% dos procedimentos houve perfuração da vesícula biliar.

A análise estatística da somatória de dor referida no primeiro dia pós-operatório não apontou diferença entre as técnicas. No entanto, os pacientes submetidos à MLC apresentaram recuperação mais rápida da dor, obtendo menor somatória no sétimo dia pós-operatório. O grupo da LC apresentou mediana igual a 4 (mínimo=0 e máximo=9); já o grupo da MLC, apresentou mediana igual a 2 (mínimo=0 e máximo=7) ($p=0,02$). Na literatura, não há uniformidade de resultados relacionados a dor pós-operatória. No ensaio clínico de Carvalho *et al.*⁵, as médias de dor não se mostraram significativamente diferentes entre as técnicas LC e MLC em nenhum dos momentos analisados durante as primeiras 24 horas após a cirurgia (1h, 3h, 6h, 12h e 24h). Já no estudo realizado por Novitsky *et al.*¹⁶, também comparando LC e a MLC, a média do *score* de dor foi menor no grupo da MLC no primeiro dia pós-operatório ($3,9 \pm 1,5$ vs $4,9 \pm 1,8$; $p=0,04$). No sétimo dia pós-operatório, tal pesquisa não encontrou diferença na média do *score* de dor entre os grupos.

Os procedimentos cirúrgicos, assim como as in-

fecções e as reações alérgicas e imunológicas, levam a uma série de alterações fisiológicas e metabólicas devido à injúria tecidual causada. Uma dessas alterações é verificada nos níveis dos marcadores inflamatórios. A proteína C reativa, por exemplo, é sintetizada nos hepatócitos por estímulo da interleucina-6 (IL-6) e, na reação inflamatória aguda, apresenta elevação de sua concentração nas 4 a 8 horas iniciais. A velocidade de hemossedimentação (VHS), α -1-antitripsina, albumina, interleucina-6, transferrina e proteína carreadora de retinol também são úteis na verificação de processos infecciosos, inflamatórios e neoplásicos.^{3,7}

Sugere-se que o acesso mínimo das técnicas cirúrgicas videolaparoscópicas diminua as respostas provocadas por trauma. Bruce *et al.*³ realizaram ensaio clínico randomizado e compararam no pré-operatório, primeiro, segundo e sétimo dia pós-operatório, as mudanças, em pacientes submetidos à LC ($n=11$) e MLC ($n=11$), dos seguintes marcadores: PCR, α -1-antitripsina, proteína carreadora de retinol, albumina, IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral. Observaram que, em ambos os grupos, a alteração do PCR, α -1-antitripsina e albumina foi similar; enquanto que o aumento da IL-6 foi mais persistente no grupo da MLC.

A taxa de alteração dos marcadores inflamatórios utilizados neste ensaio clínico (PCR e VHS) e coletados 6 e 24 horas após os procedimentos também foi muito semelhante entre as técnicas, não obtendo diferença estatisticamente significativa.

CONCLUSÃO

Deste estudo, conclui-se que a laparoscopia convencional e a minilaparoscopia não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando observada a frequência de complicações peri e pós operatórias. Além disso, apesar de a minilaparoscopia utilizar menores incisões cirúrgicas, as técnicas apresentaram mesmo grau algico no primeiro dia pós-operatório e variações de marcadores inflamatórios sem diferença estatisticamente significante. Já no sétimo dia após o procedimento, a dor referida foi menor nos pacientes submetidos à minilaparoscopia, caracterizando recuperação mais rápida da dor pós-operatória. Em relação ao tempo cirúrgico, a laparoscopia convencional demandou menor tempo para sua execução.

Os resultados encontrados demonstram que a laparoscopia convencional e a minilaparoscopia são técnicas cirúrgicas seguras e eficazes para o tratamento de colelitíase. Dessa forma, a decisão sobre a técnica mais viável deve levar em conta as características individuais de cada paciente e a habilidade do cirurgião. Acredita-se que sejam necessários mais estudos com maior amostra para reiterar esta conclusão.

Delatorre LS, Santos QT, Assmann RR, Oliveira RCL, Maluf EMCP, Skinovsky J, Panegalli Filho F. Comparative trial between conventional laparoscopic and minilaparoscopic cholecystectomy proceeded at school hospital. *Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):75-79.*

ABSTRACT - The advent of procedures as minilaparoscopy (MLC) has made conventional laparoscopy (LC) be reconsidered. However, it's still unclear whether MLC adds benefits to those already generated by LC. Objective: This study aims to compare surgical time, peri and postoperative complications, inflammatory markers and referred pain of LC and MLC cholecystectomies. Methods: A randomized clinical trial was conducted at the Hospital da Cruz Vermelha-PR, where the data of 37 patients were analyzed, 18 submitted to LC and 19, to MLC. Of these, 24.32% were men and 75.77% were women. Results: Among the results, LC presented shorter surgical time and MLC had lower pain at the seventh postoperative day, both with statistical significance. Conclusion: It was concluded that both techniques proved to be safe and effective and it's the surgeon's choice to opt for the technique that he has more dexterity with and is more appropriate for the patient.

KEYWORDS - Laparoscopy, Cholecystectomy, Cholecystectomy, Laparoscopic.

REFERÊNCIAS

1. Aguiar FJB et. al. Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. *Rev Assoc Med Bra* [Internet]. 2013 [cited 2016 Jun 3]; 59(1): 85-92. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302013000100016&script=sci_abstract&tlng=p
2. Bignell M, Lewis MP, Cheong EC, Rhodes M. A prospective, randomized, single-blind trial of 5-mm versus 3-mm ports for laparoscopic cholecystectomy: is smaller better? *Surg Endosc* [Internet]. 2013 Oct [cited 2015 Oct 25]; 27(10):3616-21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23588709>
3. Bruce DM, Smith M, Walker CB, Heys SD, Binnie NR, Gough DB, Broom J, Eremim O. Minimal access surgery for cholelithiasis induces an attenuated acute phase response. *Am J Surg* [Internet]. 1999 Sep [cited 2015 Oct 25]; 178(3):232-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10527445>
4. Carolinas comfort scale. Carolinas Laparoscopic and Avanced Surgery Program (CLASP), 2011. Carolinas Medical Center, Charlotte, NC, USA.
5. Carvalho GL, Silva FW, Cavalcanti CH, Albuquerque PPC, Vilaça TG, Lacerda CM. Colecistectomia minilaparoscópica sem utilização de endoclipes: técnica e resultados em 719 Casos. *Rev Bras Videocir* [Internet]. 2007 [cited 2015 Aug 25]; 5(1):5-11. Available from: http://www.sobracil.org.br/revista/rv050501/rbvc050501_5.pdf
6. Carvalho LF, Fierens K, Kint M. Mini-laparoscopic versus conventional laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* [Internet]. 2013 Feb [cited 2016 Jun 3]; 23(2):109-16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23276249>
7. Denardi CAS, Casella A, Chagas, ACP. A Proteína C-Reativa na Atualidade. *Rev SOCERJ* [Internet]. 2008 Sep/Oct [cited 2016 Jun 3]; 21(5):329-334. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302013000100016
8. Duca S, Bălă O, Al-Hajjar N, Iancu C, Puia IC, Munteanu D, Graur F. Laparoscopic cholecystectomy: incidents and complications. A retrospective analysis of 9542 consecutive laparoscopic operations. *HPB (Oxford)* [Internet]. 2003 [cited 2016 May 31]; 5(3):152-158. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2020579/>
9. Heuman DM et. al. Gallstones (Cholelithiasis) Treatment & Management [Internet]. Medscape. Updated: 2016 Apr 14 [cited 2016 Jun 2]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/175667-overview>
10. Huang MT, Wang W, Wei PL, Chen RJ, Lee WJ. Minilaparoscopic and laparoscopic cholecystectomy: a comparative study. *Arch Surg* [Internet]. 2003 Sep [cited 2015 Oct 25]; 138(9):1017-23.
11. Keus F, Jong JA, Gooszen HG, Van Laarhoven CJ. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. *Cocharane Database Syst Rev* [Internet]. 2006 Oct [cited 2015 Oct 25]; 18(4):CD006231. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054285>
12. Luna RA, Nogueira DB, Varela PS et.al. A prospective, randomized comparison of pain, inflammatory response, and short-term outcomes between single port and laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* [Internet]. 2013 Apr [cited 2016 Mar 20]; 27(4):1254-9. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00464-012-2589-5>
13. McCloy R et al. Is smaller necessarily better? A systematic review comparing the effects of minilaparoscopic and conventional laparoscopic cholecystectomy on patient outcomes. *Surg Endosc* [Internet]. 2008 Dec [cited 2015 Oct 26]; 22(11):2541-53.
14. Mok KWJ, Goh YL, Howell LE, Date RS. Is C-reactive protein the single most useful predictor of difficult laparoscopic cholecystectomy or its conversion? A pilot study. *J Minim Access Surg* [Internet]. 2016 Jan-Mar [cited 2016 Oct 25]; 12(1): 26-32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746971/>
15. Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg* [Internet]. 2004 Jun [cited 2016 Mar 20]; 239(6):741-9 discussion 749-51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166953>
16. Novitsky YW, Kercher KW, Czerniach DR, et al. Advantages of mini-laparoscopic vs conventional laparoscopic cholecystectomy: results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* [Internet]. 2005 [cited 2016 Oct 25]; 140(12):1178-1183. Available from: <http://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/509250>
17. Ros A, Gustafsson L, Krook H, Nordgren CE, Thorell A, Walin G, Nilsson E. Laparoscopic cholecystectomy versus mini-laparotomy cholecystectomy: a prospective, randomized, single-blind study. *Ann Surg* [Internet]. 2001 Dec [cited 2016 Jun 2]; 234(6):741-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11729380>
18. Santos J S et. al. Colecistectomia: aspectos técnicos e indicações para o tratamento de litíase biliar e das neoplasias. *Simpósio Fundamentos em Clínica Cirúrgica* [Internet]. Ribeirão Preto, 2008 [cited 2015 Oct 26]; 41 (4): 449-64. Available from: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/287/288>
19. Shaikh HR, Abbas A, Aleem S, Lakhani MR. Is mini-laparoscopic cholecystectomy any better than the gold standard?: A comparative study. *J Minim Access Surg* [Internet]. 2016 Apr 28 [cited 2016 Oct 25]; 13(1):42-46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27251827>
20. Sherwinter et al. Laparoscopic Cholecystectomy [Internet]. Medscape. Updated: Aug 09, 2016 [cited 2016 Oct 26]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1582292-overview>

MUSEU DE HISTÓRIA DA MEDICINA

History Museum of Medicine

SEJA DOADOR

*Ebrenfried Othmar Wittig**

Temos certeza que você e sua história antigas, e que todos nos preocupamos com nossas raízes físicas, emocionais, nossos antecedentes, nosso passado. Acredito que não só, nós médicos, apreciamos conhecer a importância dos dados evolutivos históricos da medicina, e principalmente, como elemento representativos do crescimento da profissão médica.

O que faria você, se hoje, seu paciente ou, você pessoalmente, precisasse utilizar e não dispusesse: de antibiótico, anti-inflamatório, anestésico, analgésico, anti-convulsivante, anti-hipertensivo, tranquilizante, cardiotônico, transplante, órtese, prótese, endoscopia, radiografia, eletroencefalograma, eletrocardiograma, anti-depressivo, ressonância, tomografia, celular, cirurgia, vacinas, etc. Isto já aconteceu antigamente. Como resolveria atualmente?

Com certeza, estes benefícios, não caíram do céu, mas, surgiram gradativamente após muito esforço da tecnologia, pela aplicação de muitos recursos, criatividade e esforços anteriores.

Os médicos mais jovens, evidentemente, não conheceram como foi, como se fazia e conseguia exercer a medicina há 50,60,80 ou mais anos. Pessoas promoveram estes avanços com novas idéias, sejam em medicamentos, aparelhos, livros e teorias.

A sociedade precisa manter, preservar, restaurar, entender, aprender e apreciar os idealizadores, promotores desta evolução dos materiais, das tecnologias, dos instrumentos, máquinas, do pensamento histórico evolutivo da medicina, da arte de curar. No mínimo, por gratidão e respeito conhecer e homenagear estes ícones e elementos desenvolvedores e criadores da medicina, qualquer que seja o instrumental, seu setor, especialidade ou profissional.

Se alguém, médico, familiar, historiador, colecionador, estudante, apreciador da ciência, das belas cria-

ções médicas da tecnologia, dispuser de qualquer peça, digna do Museu de História da Medicina, a Associação Médica do Paraná, agradecerá e sentir-se-á honrada em receber e poder preservar em doação.

Qualquer objetivo, artigo, produto, exemplar, obra da área da saúde, com cunho de ultrapassado seja livro, aparelho, instrumento, fotografia, peça anatômica, medicamento, vestuário, mobiliário, fios cirúrgicos, óculos, frasco de farmácia, placa ou medalha de homenagem, romance escrito por médico, carteira profissional, propaganda, receituário, documento, diploma, enfim qualquer destas e outras relíquias, com cunho de antigos, ultrapassados, são bem vindos. Livros representam bem a história.

Rever, recordar, reviver, lembrar, é conhecer. Contribuir com as novas gerações, entender, como já foi difícil, muito difícil, árdua, limitado, espinhoso e penoso o exercício da medicina para cada época.

Restaurar é também trazer à realidade passada, algo que esquecemos, ou não tivemos oportunidade de conhecer, de ver, utilizar, é um novo prazer cultural.

Preserve, compartilhe, colabore e apoie a iniciativa, todos nós somos responsáveis pela manutenção do patrimônio, beleza da medicina histórica e como cidadão contribuir.

Veja em nosso site, alguns dos inúmeros exemplares do nosso belo acervo museológico em progressiva formação, para o qual esperamos que outros doadores possam contribuir para seu engrandecimento, sua preservação e enriquecimento. Ele é de toda a classe médica e da população, especialmente paranaense, como um todo. Você pode contribuir.

Agradecemos sua participação e de qualquer apresentação da nossa histórica e bela área de conhecimento humano. Não deixe para depois. Agora é o momento.

Para doações e correspondências:

Museu de História da Medicina da Associação Médica do Paraná

Rua Cândido Xavier, 575 - Água Verde - Curitiba/PR - CEP: 80.240-280

Fone (41) 3024-1415 / Fax (41) 3242-4593 - E-mail: secretaria@amp.org.br

Visite o museu em nosso site: www.amp.org.br

Atendimento particular com valor reduzido?



Para quem não quer depender do SUS e não pode ou não quer pagar um plano de saúde, o SINAM é a solução.

Sem mensalidades, você pode escolher os médicos referenciados pela Associação Médica do Paraná para receber atendimento de consulta particular.



Rua Cândido Xavier, 561 - Água Verde - Curitiba - (41) 3019-8689



Médico
Profissional
de valor
