

ISSN 2318-3691

ARCHIVES Health ciences

Arch. Health. Sci. **Volume 28** **Número 1** - 2021

Conselho Editorial

Editora Científica Chefe

Orfa Yineth Galvis-Alonso

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP, SP - Brasil.

Editora Científica

Suzana Margareth Ajeje Lobo

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP, SP - Brasil.

Editores Associados

Moacir Fernandes Godoy

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP, SP - Brasil.

Jorge Mejia Cabeza

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo-SP, Brasil.

Tanara Veiga Faria

Faculdade Faceres, São José do Rio Preto- SP, Brasil.

Glaucia Karime Braga

Fundação para o Remédio Popular, Anérico Brasiliense-SP, Brasil.

Claudia Bernardi Cesarino

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP, SP - Brasil.

João Simão de Melo Neto

Universidade Federal do Pará, Faculdade de Fisioterapia e Terapia Ocupacional, Belém PA - Brasil.

Marcia Galan Perroca

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP, SP - Brasil.

Revisor de Estatística

Idalice Carvalho Figueiredo Rillo

Faculdades DomPedro II, São José do Rio Preto-SP, Brasil.

Lilian Castiglioni

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP, SP - Brasil.

Diretora de Centro

Rosangela Maria M. Kavanani

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP, SP - Brasil.

Revisão Língua Brasileira-Portuguesa & Tradução Língua Inglesa

Adilia Maria Pires Sciarra

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP, SP - Brasil.

Alexandre Lins Werneck

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP, SP - Brasil.

Secretaria Editorial

Michel Batista Quintana

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP, SP - Brasil.

Suporte técnico

João Marcelo Rondina

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP, SP, Brasil.

João Carlos de Santi Júnior

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP, SP, Brasil.

Corpo de Revisores

Ana Cláudia Polli

Carla Rodrigues Zanin

Carlos Cavazini

Carolina Colombelli Pacca

Cássia Regina Suzuki Caires

Christiane Maria Ayo

Cinthia Bittar

Cleuzenir Toschi Gomes Barbieri

Dawit Albieiro Pinheiro Gonçalves

Diego Ramos

Esperanza Herrera Villabona

Flavia Graça

Glaucia Karime Braga

Glaucio Camargos

Héctor Julián Tejada Herrera

Heloisa Cristina Caldas

João Marcelo Rondina

Joao Paulo Zen Siqueira

João Simão de Melo Neto

Jorge Mejia Cabeza

Karina Borges

Lilian Castiglione

Lucia Marinilza Beccaria

Luiz Carlos de Mattos

Maira Licia Foresti

Maria Cristina de O. Santos Miyazaki

Mateus Lamari

Neide Aparecida Micelli Domingos

Neuseli Lamari

Raquel Machado Schincaglia

Rosa Oyama

Sabrina Ardito

Simone Cavenaghi

Thaís Santana Gastardelo Bizotto

Tiago Casella

Tiago Henrique

ARCHIVES Health Sciences

Arch. Health. Sci. Volume 28 Número 1 - 2021

Revista da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP).

A Revista *Archives of Health Sciences*, editada pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), tem como missão contribuir com a divulgação aberta do conhecimento e da produção científica das ciências envolvidas na promoção e cuidado da saúde.



E-mail: cienciasdasaude@famerp.br

Web: www.cienciasdasaude.famerp.br

Contato: (17) 3201-5708

Diagramação Editorial:



Associado:



ARCHIVES Health Sciences

SUMÁRIO

EDITORIAL

Editorial

.....1

ARTIGOS ORIGINAIS

Estudo clínico-epidemiológico de HIV-positivos acompanhados em um serviço de assistência especializada

Lorena Pereira Lima, Luciana Delfino Araújo Costa2

Mortalidade por suicídio entre mulheres: diferenças regionais e influências socioeconômicas

Flávia Emília Cavalcante Valença Fernandes, Mayra Cavalcante do Nascimento, Milena Souza dos Santos, Rosana Alves de Melo7

Reservatórios de água para uso doméstico no Brasil: qualidade microbiológica e química e manutenção de condições sanitárias

Fabiana Cristina Julião, Karina Aparecida Abreu Tonani, Brisa Maria Fregonesi, Guilherme Sgobbi Zagui, Carolina Sampaio Machado, Thais Vilela da Silva, Gabriel Pinheiro Machado, Guilherme Carnio Della Torre, Susana Segura Muñoz11

Associação entre o consumo alimentar e o estado nutricional de crianças pré-escolares do município de Venâncio Aires - RS, Brasil

Vanessa Cristina de Moraes, Fernanda Scherer Adami, Patrícia Fassina16

Posicionamento na rede tem efeitos benéficos em neonatos pré-termo internados em unidade de terapia intensiva

Débora Melo Mazzo, Juliana Carvalho Schleder, Fabiana Bucholdz Teixeira Alves22

Investigação dos genes blaKPC e blaNDM em Enterobactérias recebidas em um Laboratório de Saúde Pública

Laisla Zanetoni Martins, Elisabete Cardiga Alves, Denise Fusco Marques, Ana Paula Lemos, Fernanda Modesto Tolentino Binhardi, Marcia Maria Costa Nunes Soares, Milena Polotto de Santi26

Hepatites B e C em pacientes com HIV/AIDS atendidos pelo Serviço de Assistência Especializada da Serra Gaúcha, Brasil

Júlia Koltz, Thaís Dalzochio30

Prevalência e fatores associados às lesões esportivas em jovens jogadores de futebol

Heloyse Elaine Gimenes Nunes, Giuliano Moreto Onaka, Jair José Gaspar-Jr, Fernando S. Silva Barbosa, Paula Felipe Martinez, Silvio Assis de Oliveira-Junior34

RELATOS DE CASO

Transfusão maciça no paciente traumatizado com contusão pulmonar: relato de caso

Paulo Cesar Espada, Carlos Henrique Dosualdo, Caique Alberto Dosualdo, Bruno Peron Coelho da Rocha38

Síndrome de Down resultante de uma translocação não Robertsoniana rara t(11;21)(p13;q22)

Dante Bruno Avanzo Rosan, Priscila L. Dourado, Andréa Engracia Ruiz, Valéria C.C. Ferrarezi da Silva, Cristina Benitez Vendrame, Andréa B. Carvalho-Salles, Brasilina de F. Mafei, Agnes Cristina Fett-Conte43

Transtorno do espectro do autismo e síndrome de Ehlers-Danlos - tipo hiper mobilidade: um relato de caso

Neuseli Marino Lamari, Carolina Baeza-Velasco, Gerardo Maria de Araújo Filho, Mateus Marino Lamari, Michael Peres de Medeiros46

Atividade Física para Mulher Portadora de Síndrome de Churg Strauss: Relato de Caso

Dagnou Pessoa de Moura49

Doença de Krabbe: relato de casos sobre o espectro fenotípico de uma leucodistrofia metabólica multifacetada

Grazielle Santos Machado, Gabriela Cruz Barbosa, Charles Lourenço, Zumira Carneiro53

ARTIGOS DE REVISÃO

Síndrome inflamatória da reconstituição imune associada à meningite criptocócica: fatores de risco e biomarcadores

Vânia Maria Sabadoto Brienze, Júlio César André, Elisabete Liso, Irina Vlasova St. Louis57

Validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em idosos: Uma Revisão Integrativa da Literatura

Kessketlen Alves Miranda,IVALDO Miranda da Silva, Juliana Cecilio Cerqueira, Maria Paula Maia dos Santos64

Efeitos da massagem em bebês prematuros: uma revisão integrativa

Carla Skilhan de Almeida, Laís Rodrigues Gerzson, Rosângela Raupp Emerim68

Estudo clínico-epidemiológico de HIV-positivos acompanhados em um serviço de assistência especializada

Clinical epidemiological study of HIV-positives accompanied in a specialized care service

Lorena Pereira Lima¹, Luciana Delfino Araújo Costa¹

RESUMO

Introdução: A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma manifestação avançada da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Esta infecção caracteriza-se por uma imunossupressão progressiva da imunidade celular, deixando o indivíduo suscetível a doenças oportunistas. **Objetivos:** O estudo objetivou caracterizar o perfil clínico-epidemiológico, bem como a prevalência de coinfeção pelo vírus da hepatite B, C e sífilis entre os casos de HIV/AIDS em indivíduos atendidos no Serviço de Assistência Especializada (SAE) em Patos de Minas, MG. **Métodos:** Tratou-se de uma pesquisa descritiva documental, retrospectiva, de delineamento transversal e abordagem quantitativa utilizando dados do prontuário de pacientes. A amostra foi constituída por 110 indivíduos diagnosticados com HIV entre 2015 e 2017. A coleta de dados foi realizada por meio de uma ficha contendo as variáveis de interesse. **Resultados:** Houve predominância do sexo masculino (72,7%), solteiros (60,0%), faixa etária entre 18 e 33 anos (60,0%), ensino médio completo (63,6%) e a maioria dos pacientes tem emprego (63,7%). A via de transmissão predominante foi o contato sexual (99,1%), em que mais da metade dos pacientes referiram manter relações heterossexuais (57,3%) e sem uso de preservativo (63,6%). A coinfeção de HIV/hepatite B foi detectada em três indivíduos (2,7%) e de HIV/sífilis em 22 (20,0%). Não houve casos de coinfeção HIV/hepatite C. **Conclusão:** O presente estudo foi relevante para o conhecimento da prevalência de coinfeções entre portadores de HIV. Por meio das informações obtidas, o serviço de saúde poderá elaborar estratégias para prevenção e tratamento adequado, reduzindo os casos de coinfeção e oferecendo uma melhor qualidade de vida a estes indivíduos.

Palavras-Chave: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Epidemiologia; Coinfeção; Sífilis; Hepatite.

ABSTRACT

Introduction: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) is an advanced manifestation of infection by the Human Immunodeficiency Virus (HIV). This infection is characterized by progressive immunosuppression of cellular immunity, leaving the individual susceptible to opportunistic diseases. **Objectives:** The study aimed to characterize the clinical-epidemiological profile, as well as the prevalence of coinfection with the hepatitis B, C, and syphilis virus among HIV / AIDS cases in those treated at the Specialized Assistance Service (SAE) in Patos de Minas, MG. **Methods:** This was a descriptive, documentary, retrospective, cross-sectional study with a quantitative approach using data from the medical records of patients. One hundred and ten individuals diagnosed with HIV between 2015 and 2017 composed the sample. We collect data using a form containing the variables of interest. **Results:** There was a predominance of males (72.7%), single (60.0%), aged between 18 and 33 years (60.0%), complete high school (63.6%), and most patients have a job (63.7%). The predominant route of transmission was sexual contact (99.1%), in which more than half of the patients reported having heterosexual relationships (57.3%) and without using a condom (63.6%). We detected HIV / hepatitis B's coinfection in three individuals (2.7%) and HIV / syphilis in 22 (20.0%). No cases of HIV / hepatitis C coinfection. **Conclusion:** The present study was relevant to know the prevalence of coinfections among people with HIV. The health service prepared plans for prevention and adequate treatment, coinfection cases, and offering a better quality of life to those needed through the information organized.

Keywords: Acquired Immunodeficiency Syndrome; Epidemiology; Coinfection; Syphilis; Hepatitis.

Contribuição dos autores: LPL coleta, tabulação, delineamento do estudo e redação do manuscrito. LDAC orientação do projeto, delineamento do estudo. LPL discussão dos achados, etapas de execução e elaboração do manuscrito.

Contato para correspondência:

Lorena Pereira Lima

E-mail:

lorenaplma@hotmail.com

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 22-11-2019

Aprovado: 08-03-2021



INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma manifestação avançada da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Esta infecção caracteriza-se por uma imunossupressão progressiva da imunidade celular, deixando o indivíduo suscetível a doenças oportunistas, definidoras da AIDS¹.

A principal via de transmissão do HIV se dá através de relações sexuais sem o uso do preservativo. Entretanto, o vírus também pode ser transmitido pela via vertical, mãe para filho durante a gestação, no momento do parto ou na amamentação; pela via parenteral, através do compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas; pela transfusão de sangue

e hemocomponentes; por meio do contato com instrumentos perfurocortantes infectados em situações tais como acidentes ocupacionais, aplicação subcutânea de pigmento para tatuagens, ou colocação de adornos corporais, como brincos e piercings².

Os primeiros casos de AIDS ocorreram no início da década de 1980, nos Estados Unidos. Nesse mesmo período, o Brasil também passava por uma epidemia de HIV, a qual acometia principalmente os homossexuais e bissexuais masculinos, os indivíduos submetidos a transfusões sanguíneas, como os hemofílicos, e os usuários de drogas injetáveis. A partir de 1990, com a evolução do surto, o perfil epidemiológico passou por mudanças, resultando em novos casos entre mulheres, crianças, idosos e os menos favorecidos financeiramente³.

A epidemia no Brasil é marcada por três fases. A primeira foi constituída apenas pelos infectados por HIV, especialmente homens homossexuais com alto nível de escolaridade, sendo essa época marcada pelo conceito de "grupos de risco". Na segunda fase, adotou-se o conceito de "comportamento de risco", devido ao grande número de contaminação por uso de drogas injetáveis, atingindo um maior número de heterossexuais que, conseqüentemente, caracterizaram a terceira e atual fase, que compreendem aumento de casos no sexo feminino, grupos de pessoas com baixa escolaridade e interiorização da AIDS, ficando esta com o conceito de "vulnerabilidade"⁴.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, desde o início da epidemia até os dias atuais, cerca de 35 milhões de pessoas morreram por alguma infecção oportunista ocasionada pela AIDS. Este é quase o número atual de indivíduos que vivem com HIV: segundo estimativas da OMS, existem 36,7 milhões de soropositivos no mundo⁵. No Brasil, de 1980 a junho de 2018, foram identificados no país 926.742 casos de AIDS, havendo uma maior concentração nas regiões Sudeste e Sul, correspondendo a 51,8% e 21% do total de casos, respectivamente. O país tem registrado, anualmente, uma média de 40 mil novos casos nos últimos cinco anos⁶.

Condutas isoladas ou combinadas vêm sendo adotadas na busca da redução da incidência da infecção pelo vírus. A realização anual do teste anti-HIV por indivíduos sexualmente ativos e o início imediato da terapia antirretroviral (TARV) para indivíduos diagnosticados, estão entre as intervenções para alcance desse objetivo. No entanto, com o surgimento da TARV, observou-se um aumento das relações sexuais desprotegidas, o que resultou no surgimento frequente de casos de coinfeção entre HIV/Vírus Hepatite B (HBV), HIV/Vírus Hepatite C (HCV) e HIV/*Treponema pallidum* (Sífilis)⁷.

A coinfeção ocorre quando o organismo sofre com duas ou mais doenças ao mesmo tempo. Portadores do HIV estão mais predispostos a se co-infectarem com outras Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs). Essa combinação relaciona-se diretamente à exposição destes indivíduos aos fatores de risco predominantes nesta população. O risco sexual associado à não adesão do preservativo e à multiplicidade de parceiros constitui fator com elevada prevalência⁸⁻⁹.

Frente ao aumento no número de casos de infecção pelo HIV e às diversas mudanças epidemiológicas e clínicas, destacando a coinfeção de soropositivos por outras ISTs torna-se necessário providenciar ações de saúde pública com o objetivo de melhorar a qualidade de vida de portadores do HIV e minimizar a contaminação de indivíduos que estão predispostos a fatores de risco da infecção.

Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo geral caracterizar o perfil clínico e epidemiológico, bem como a prevalência de coinfeção pelo vírus da hepatite B, C e sífilis entre os casos de HIV/AIDS positivos em indivíduos atendidos em um Serviço de Assistência Especializada (SAE) no município de Patos de Minas, MG.

Os objetivos específicos compreenderam a identificação do perfil sociodemográfico, socioeconômico, clínico e comportamental dos portadores de HIV; a investigação dos comportamentos de risco entre HIV-positivos e a proporção de casos de coinfeção pelos vírus da hepatite B, hepatite C e sífilis nos indivíduos infectados pelo HIV.

MÉTODOS

Este foi um estudo descritivo documental de caráter retrospectivo, delineamento transversal e abordagem quantitativa, utilizando dados secundários (prontuários) de pacientes portadores do vírus HIV, residentes na microrregião de Patos de Minas, MG, e atendidos pelo Serviço de Assistência Especializada (SAE), localizado no município. A microrregião de Patos de Minas, conta com aproximadamente 400 mil habitantes distribuídos em 20 municípios: Arapuá, Brasilândia de Minas, Carmo do Paranaíba, Cruzeiro da Fortaleza, Guarda-mor, Guimarânia, João Pinheiro, Lagamar, Lagoa Formosa, Lagoa Grande, Matutina, Presidente Olegário, Rio Paranaíba, Santa Rosa da Serra, São Gonçalo do Abaeté, São Gotardo, Serra do Salitre, Tiros, Varjão de Minas e Vazante.

A amostra foi constituída por 110 indivíduos maiores de 18 anos diagnosticados com HIV entre 2015 e 2017, em acompanhamento assíduo no SAE. Foram excluídos da pesquisa prontuários incompletos e ilegíveis, pacientes em abandono de atendimento ou diagnosticados com HIV fora do período citado e os óbitos.

A coleta de dados foi realizada por meio de uma ficha para análise dos prontuários, a fim de obter as seguintes variáveis: sexo, idade, cor/raça, estado civil, cidade de origem, escolaridade, ocupação, opção sexual, quantidade de parceiros, uso de álcool e drogas, via de infecção pelo HIV, resultados laboratoriais de contagem de linfócitos T CD4⁺, quantificação de carga viral e uso de terapia antirretroviral. As informações obtidas nos prontuários foram transcritas para o instrumento de coleta de dados, em seguida armazenadas e analisadas utilizando o software Microsoft Office Excel 2010[®] para realização dos cálculos de frequência absoluta e relativa.

O estudo foi conduzido em consonância com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde CNS 466/12, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos, e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Patos de Minas, CEP – UNIPAM, conforme parecer nº 2.688.802 de 04/06/2018.

RESULTADOS

O número total de indivíduos diagnosticados e atendidos no SAE no período entre 2015 e 2017 foi de 290. Destes, 180 foram excluídos pelos seguintes motivos: prontuários incompletos e ilegíveis, idade inferior a 18 anos, abandono de tratamento, e óbitos. Restaram 110 prontuários que preencheram os critérios de inclusão e que representam os participantes desta pesquisa, cujos dados sociodemográficos estão descritos a seguir.

Houve prevalência de portadores HIV-positivos pelo sexo masculino 72,7% (n=80), com predominância da faixa etária de 18 a 33 anos, correspondendo a 60,0% (n=66) do total da amostra. Foi observado ainda um número de 15 pacientes (13,6%) com idade entre 50 a 65 anos. Quanto à cor/raça, 50,0% (n=55) se autodeclararam pardos, 47,3% (n=52) brancos e 2,7% (n=3) negros. No que se refere ao estado civil, prevalecem os solteiros 64,6% (n=71), seguido pelos casados que compõem 12,7% (n=14), divorciados em união livre 9,1% (n=10) cada e viúvos 4,5% (n=5). A pesquisa mostrou que 63,7% (n=70) estão empregados. As profissões exercidas que mais aparecem são: cabeleireiro (8,0%); empregada doméstica e trabalhador rural, ambos com 4,5%; funcionário público, pedreiro e vendedor com 3,6% cada; professor (2,7%); seguido por enfermeiro,

publicitário, operador de máquinas, motorista, frentista, auxiliar de serviços gerais e jardineiro, todos com índice abaixo de 1,8%. Os outros 36,3% (n=40) estão distribuídos entre desempregados, donas de casa, estudantes, aposentados e autônomos. Merecem destaque os desempregados e as donas de casa, com 10,9% (n=12) cada.

Quanto à escolaridade, detectou-se que 63,6% (n=70) dos pacientes completaram o ensino médio, sendo que 20,9% (n=23) estão ingressados na faculdade ou já se formaram; 23,7% (n=26) possuem apenas ensino fundamental completo ou incompleto; 8,2% (n=9) não completaram o ensino médio e 4,5% (n=5) são analfabetos.

Em relação à localidade e procedência, verificou-se que 57,3% (n=63) dos indivíduos residem em Patos de Minas e 42,7% (n=47) em outros municípios, enquanto que apenas 2,7% (n=3) estão localizados na zona rural e o restante na zona urbana.

No que se refere ao número de parceiros, entre as mulheres a prevalência foi de apenas um parceiro (60,0%); já os homens se relacionaram com dois a cinco parceiros ou mais nos últimos doze meses (52,5%). Com relação ao comportamento sexual em relação ao parceiro fixo ou eventual, a maioria não faz uso preservativo devido à confiança em seus parceiros (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização comportamental dos indivíduos HIV-positivos atendidos no SAE. Patos de Minas/MG, 2015-2017.

Variáveis	Categorias	n	%
Via de infecção	Sexual	109	99,1
	Sanguínea	1	0,9
Comportamento Sexual	Bissexual	6	5,5
	Heterossexual	63	57,3
	Homossexual	41	37,2
Número de parceiros no último ano	1 parceiro	56	50,9
	2 a 3 parceiros	23	20,9
	Acima de 3 parceiros	31	28,2
Uso do preservativo com parceiro	Não usou	70	63,6
	Usou mais da metade das vezes	28	25,5
	Usou todas às vezes	11	10,0
	Ignorado	1	0,9
Motivo por não usar o preservativo	Achou que o parceiro não tinha HIV	4	3,6
	Confia no parceiro	70	63,6
	Falta de informação	1	0,9
	Não gosta	6	5,5
	Sob efeito de álcool/drogas	10	9,1
	Parceiro não aceita	4	3,6
	Prática sexual promíscua	3	2,8
	Ignorado	12	10,9

Da amostra, 72,0% (n=79) fazem uso de álcool, mesmo que de forma esporádica, e 18,0% (n=20) utilizam uma ou mais das seguintes drogas: cocaína, crack, maconha, anfetamina e ecstasy.

A maioria dos participantes usa a TARV (Tabela 2). Ao relacionar carga viral com adesão ao tratamento, verificou-se que 81,0% (n=89) dos pacientes que apresentaram valores indetectáveis no último exame estavam em uso de TARV. Os outros 19,0% (n=21) apresentaram valores de carga viral detectável, sendo que, entre estes pacientes, 81,0% (n=17) estão fazendo tratamento e 19,0% (n=4) não o fazem. Com relação à dosagem de linfócitos T CD4+, a mesma não foi encontrada em 51 prontuários dos 110 analisados, o que torna a variável pouco expressiva em relação à amostra.

Tabela 2. Características clínicas relativas aos indivíduos HIV-positivos atendidos no SAE. Patos de Minas/MG, 2015-2017

Variáveis	Categorias	n	%
Terapia Antirretroviral (TARV)	Sim	106	96,4
	Não	4	3,6
Carga Viral	Detectável	21	19,0
	Indetectável	89	81,0
Contagem de linfócitos T CD4+	< 350 células por mm ³	15	25,4
	≥ 350 células por mm ³	44	74,6

Em relação à prevalência de coinfeções, a sorologia para hepatite B foi detectada em 3 (2,73%) indivíduos portadores do HIV e positividade para sífilis esteve presente em 22 (20,0%) sorologias. Dentre os prontuários analisados, não houve casos de sorologia positiva para hepatite C.

DISCUSSÃO

Com relação ao sexo e à faixa etária dos portadores de HIV, uma pesquisa também identificou alto índice de homens infectados pelo HIV (70,0%) e distribuição por faixa etária semelhante a este estudo, pois 50,0% dos pacientes tinha idade entre 21 e 40 anos. Em outro estudo, foi encontrada importante prevalência do sexo masculino (67,0%), com faixa etária entre 20 e 39 anos (50,0%)^{9,4}.

A masculinidade tem impacto direto na saúde do homem, principalmente quando ocorre de forma tóxica. Como consequência, o mesmo, se sente mais forte e menos propenso a contrair doenças, se tornando negligente em aspectos individuais e sociais. A baixa procura a serviços de saúde, o estilo de vida associado ao alcoolismo e a inúmeras parceiras, e o fato de não utilizar camisinha devido a estética, medo de perder a ereção ou perda da sensibilidade tornam o homem vulnerável a contrair doenças infecciosas, explicando a prevalência de infecções por HIV no sexo masculino.

Conforme dados do Boletim Epidemiológico publicado pelo Ministério da Saúde (MS), ainda há mais casos de AIDS entre homens do que entre mulheres, embora essa diferença esteja diminuindo ao longo dos anos⁶. Essa diminuição é resultado do avanço no processo de feminização, no qual o número de mulheres infectadas aumenta rapidamente entre as heterossexuais, casadas, com parceiro único e não usuárias de drogas¹⁰.

Ainda sobre a variável faixa etária, nota-se que a incidência do HIV entre indivíduos com 50 a 65 anos vem aumentando, principalmente devido à introdução no mercado farmacêutico de medicamentos que melhoram o desempenho sexual, podendo estar relacionado com o aumento no número de relações sexuais sem preservativos, nesse grupo de indivíduos¹¹.

Também, segundo o Ministério da Saúde, as pessoas mais velhas costumam adiar a realização do teste anti-HIV por se considerarem um grupo com menor risco de contrair o vírus, resultando no diagnóstico tardio da infecção. A falta de conhecimento da população em relação ao crescimento da doença em pessoas mais velhas contribui para o aumento da epidemia, tornando-se uma ameaça à saúde pública¹².

Quanto à cor/raça, dados desta pesquisa se confirmam com um estudo no qual 53,0% dos pacientes se declararam pardos, seguido de 32,0% brancos e 15,0% negros¹³. O predomínio de pardos no presente estudo é, provavelmente, devido à maioria da população da microrregião de Patos de Minas declarar-se como parda. Os estudos que relacionam a variável estado civil ainda são escassos a nível global, porém, pode-se afirmar que a infecção pelo HIV é maior entre os solteiros, provavelmente devido à multiplicidade de parceiros e falta de cuidados com a saúde¹⁴.

No que se refere à ocupação, esta é considerada como uma das principais medidas da posição social do indivíduo na sociedade, determinada pelo nível educacional e socioeconômico. Inicialmente, a epidemia acometeu pessoas de condições socioeconômicas elevadas; entretanto, com a evolução, atingiu populações de baixa renda¹⁵. O desemprego é um fator determinante que se relaciona com as maiores taxas de HIV/AIDS¹⁶. Em um estudo realizado na Etiópia, os trabalhadores apresentaram menores chances de serem infectados pelo HIV em comparação com os indivíduos que não possuíam emprego¹⁷. Além disso, os portadores da doença sofrem frequente preconceito no mercado de trabalho, sendo esse um dos motivos de exclusão da sociedade. Com relação às donas de casa, a responsabilidade de cuidar do lar e da família recai sobre a mulher, que deixa muitas vezes de procurar o serviço de saúde ou abandona o tratamento em detrimento dos filhos e familiares. Um estudo mostra que a confiança dos homens na parceira estável e vice-versa contribui para o desuso do preservativo e, conseqüentemente, para o aumento do risco de transmissão da doença em ambos os sexos¹⁸.

No que se refere à escolaridade, foi observado neste estudo contradição entre os fatores de vulnerabilidade para infecção de indivíduos de alto e baixo nível escolar. Evidenciou-se uma parcela significativa de portadores de HIV com baixa escolaridade, inclusive analfabetos. Uma pesquisa realizada no município de Caxias, estado do Maranhão mostrou que 40% de pessoas vivendo com HIV/AIDS não completaram o ensino fundamental e 14,4% são analfabetos¹⁹.

O aumento na proporção de casos de HIV em indivíduos com menor grau de escolaridade tem sido denominado pauperização; nesse contexto a falta de informação e conhecimento acerca da infecção, parece estar ligada à escolaridade²⁰. Em contradição a maior parcela de indivíduos infectados pelo HIV no presente estudo é de alto nível escolar, inclusive com ensino superior completo. Sendo assim, compreende-se que o nível de escolaridade adequado não é um fator de proteção contra o HIV. Neste contexto outras variáveis provavelmente culturais e comportamentais influenciaram na aquisição do vírus.

Em relação à localidade e procedência, vale salientar que o SAE é responsável por atender a microrregião de Patos de Minas, que compreende 20 municípios com população abaixo de 50 mil habitantes, se caracterizando em cidades de pequeno porte. Sendo assim, observa-se um processo de interiorização do vírus, isto é, um aumento na ocorrência da infecção em cidades do interior.

De acordo com pesquisadores, a interiorização da AIDS é resultado do aumento no número de indivíduos infectados e da expansão da área de abrangência da epidemia para municípios de médio e pequeno porte, que começaram a detectar novos casos de infecção pelo HIV entre sua população. No entanto, a incidência e prevalência de casos em municípios pequenos ainda não se equiparam à presença da epidemia nos grandes centros urbanos²¹.

Quanto à via de transmissão, de acordo com o Ministério da Saúde, a principal é através do contato sexual, tanto em homens (95,8%) quanto em mulheres (97,1%)⁶. Outra pesquisa também apontou a relação sexual como principal forma de contágio, destacando a alta frequência da não utilização do preservativo⁴.

Com relação à orientação sexual, houve prevalência de heterossexuais. Isso se deve ao fato de que, mesmo após quatro décadas da epidemia de AIDS, a doença ainda é associada a determinados grupos, como homossexuais e usuários de drogas. Neste contexto homens heterossexuais não se sentem predispostos a contrair a infecção, pois não se identificam nos principais "grupos de risco". Devido a esse estigma, passou-se a utilizar o termo comportamento de risco, destacando praticas e não identidades. No entanto, não houve

impacto no imaginário social, que ainda operam com a idéia de grupo de risco⁸.

Em relação ao número de parceiros, um estudo realizado em Santa Catarina mostrou que 75,0% das mulheres relataram possuir um parceiro no último ano e 54,6% dos homens tiveram acima de dois parceiros. Os mesmos relataram não ter feito uso do preservativo na última relação sexual, sendo a confiança no parceiro o motivo mais apontado²². Ao comparar dados desta pesquisa com outros dados referentes ao uso do preservativo, nota-se que a causa principal da não adesão entre parceiros fixos é a confiança conjugal, sendo que propor o uso do preservativo ao parceiro seria motivo de desconfiança para infidelidade. Além disso, vale lembrar que uma grande parcela de mulheres utiliza anticoncepcional e se sentem seguras com relação a uma gravidez indesejada, esquecendo que estão vulneráveis a contrair ISTs.

Em relação aos hábitos dos pacientes, um estudo comprovou que o uso de álcool e drogas associado ao comportamento sexual é um fator de risco para a transmissão de ISTs, inclusive o HIV. O estudo diz, ainda, que, quando o sexo é praticado sob efeito dessas substâncias, as pessoas tendem a ter múltiplos parceiros e a não utilizar o preservativo, tornando-as mais vulneráveis a infecções²³⁻²⁴.

Em relação à TARV, nota-se uma boa adesão dos pacientes ao tratamento. No entanto, questões como trabalho, isolamento social, efeitos colaterais provocados pelos medicamentos e dificuldade de adequação da terapia à rotina do paciente podem estar relacionados com a dificuldade de seguimento clínico e conseqüente abandono do tratamento²⁵. Diante dos dados, é possível afirmar que a TARV tem papel importante no controle do vírus, pois os pacientes que aderem ao tratamento seguindo corretamente os horários e orientações quanto ao uso tendem a apresentar carga viral indetectável. Os indivíduos que fazem uso da terapia e, mesmo assim, possuem carga viral detectável provavelmente não possuem disciplina no tratamento, isto é, não respeitam os horários, esquecem de tomar os medicamentos ou estão em um estágio muito avançado da doença, com grande déficit de linfócitos T CD4⁺.

Em um estudo, a associação HIV/HBV esteve presente em 3,2% do total de sorologias analisadas²⁶, corroborando com o presente estudo. Em outra pesquisa, a ocorrência de hepatite B foi de 0,9%²⁷. Quanto à prevalência de sífilis, estudos identificaram em Goiás 16,2% de coinfeção HIV/sífilis⁹. Com a introdução da TARV, houve aumento das relações sexuais desprotegidas e redução do receio de adquirir outra IST, isso vem influenciando no aumento de casos de coinfeção. Além disso, a interação entre o HIV e essas infecções ocorre porque ambas compartilham da mesma via de transmissão.

A coinfeção de indivíduos portadores do HIV é condição frequente nos serviços públicos de saúde e poderia ser minimizada através de campanhas educativas nos serviços especializados sobre o uso de preservativos entre os pacientes com HIV, com a finalidade de evitar coinfeções com outras ISTs.

CONCLUSÃO

Os pacientes com HIV/AIDS, atendidos em um Serviço de Assistência Especializada (SAE), são principalmente do sexo masculino, pardos, heterossexuais, solteiros, com idade entre 18 e 33 anos, nível de escolaridade médio completo e procedência urbana. O comportamento de risco prevalente é o uso de álcool ou drogas, sendo, este, um fator desencadeante para outras ações, como relações sexuais sem proteção e multiplicidade de parceiros, resultando no aumento da transmissão do HIV e de outras ISTs. Quanto aos casos de coinfeção, houve prevalência de sífilis.

O presente estudo foi relevante para o conhecimento da prevalência de coinfeções entre portadores de HIV, e que a mesma ocorre devido a uma grande falha na educação em saúde desses pacientes. Sendo assim, através das informações obtidas o serviço de saúde, poderá elaborar estratégias para prevenção e tratamento adequado, reduzindo os casos de coinfeção e oferecendo uma melhor qualidade de vida a estes indivíduos.

REFERÊNCIAS

- Abreu SR, Pereira BM, Silva NM, Moura RP, Brito CMS, Câmara JT. Estudo epidemiológico de pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/ síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), Caxias – MA. *Rev Int Interd* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2018 Set 18];9(4):[aproximadamente 8 p.]. Disponível em: <https://revistainterdisciplinar.uninovafapi.edu.br/index.php/revinter/article/view/1227/0>
- Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Coordenação Nacional Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS [homepage na Internet]. Brasília (DF); 2013 [acesso em 2018 Mar 4]. AIDS: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento [aproximadamente 17 p.]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Aids_etiologia_clinica_diagnostico_tratamento.pdf
- Soares JP, Silva ACO, Silva DM, Freire MEM, Nogueira JA. Prevalência e fatores de risco para o HIV/AIDS em populações vulneráveis: uma revisão integrativa de literatura. *Arq Catarin Med* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2018 Out 10];46(4):[aproximadamente 13 p.]. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/126>
- Moura JP, Faria MR. Caracterização e perfil epidemiológico das pessoas que vivem com HIV/AIDS. *Rev Enferm* [periódico na Internet]. 2017 Dez [acesso em 2018 Set 17];11(Supl12):[aproximadamente 6 p.]. Disponível em: <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v11i12a22815p5214-5220-2017>
- UNAIDS [homepage na Internet]. Brasília (DF); 2017 [acesso em 2018 Out 10]. Relatório de estatísticas globais sobre o HIV 2020; [aproximadamente 7 telas]. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/>
- Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância. Boletim Epidemiológico HIV AIDS 2018 [monografia na Internet]. Brasília (DF); 2018 [acesso em 2018 Dez 27]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2018>
- Lelis RT, Soares GB, Garbin AJ, Garbin CAS. Discriminação vivenciada por pessoas que vivem com HIV/AIDS nos serviços de saúde: Um estudo qualitativo. *Rev Cienc Plural* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2018 Out 10];2(3):17-29. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/rcp/article/view/10986/8299>
- Santos OP, Souza MR, Borges CJ, Noll M, Lima FC, Barros PS. Hepatites B, C e Sífilis: prevalência e características associadas à coinfeção entre soropositivos. *Cogitare Enferm*. 2017;22(3):e51693. <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v22i3.51693>
- Motoyama HMM, Silva AF, Andrade DO, Cavalli LO. Perfil epidemiológico de portadores de HIV/AIDS no município de Cascavel/PR e a prevalência de coinfeção com tuberculose, sífilis e hepatites B e C no período de 2014 a 2016. *Rev Thêma Scientia* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2021 Jan 24];8(2):118-32. Disponível em: <http://www.themaetscientia.fag.edu.br/index.php/RTES/article/view/929/894>
- Silva ES, Costa AS, Paiva AMB. Feminização do HIV/AIDS: uma análise (perfil) junto a rede nacional de pessoas vivendo e convivendo com HIV/AIDS – núcleo Campina Grande – PB. In: 3º Seminário Nacional Gênero e Práticas Culturais. Olhares diversos sobre a diferença; 2011 Out 26-28; João Pessoa. João Pessoa: UFPB; 2011.
- Gonçalves ZR, Kohn AB, Silva SD, Louback BA, Velasco LCM, Naliato ECO, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes HIV-positivo cadastrados no município de Teresópolis, RJ. *J Bras Doenças Sex Transm*. 2012;24(1):9-14. DOI: 10.5533/2177-8264-201224105
- Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV [monografia na Internet]. Brasília (DF); 2016 [acesso em 2018 Mar 22]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787>
- Silva RAR, Silva RTS, Nascimento EGC, Gonçalves OP, Reis MM, Silva BCO. Perfil clínico-epidemiológico de adultos HIV-positivo atendidos em um hospital de Natal/RN. *J Res Fundam Care Online*. 2016;8(3):4689-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2016.v8i3.4689-4696>
- Ferreira TCR, Souza APC, Rodrigues Júnior RS. Perfil clínico e epidemiológico dos portadores do HIV/AIDS com coinfeção de uma unidade de referência especializada em doenças infecciosas parasitárias especiais. *Rev Univ Vale Rio Verde* [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2018 Set 17];13(1):419-31. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5168617.pdf>
- Soares FNS, Morais MTM. Perfil epidemiológico e sócio demográfico dos pacientes vivendo com HIV/AIDS cadastrados no município de Vitória da Conquista/BA. *Rev Saúde.com* [periódico na Internet]. 2014 [acesso em 2018 Set 19];10(1):54-63. Disponível em: <https://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/view/282/226>
- Maranhão TA, Pereira MLD. Determinação Social do HIV/AIDS: revisão integrativa. *Rev Baiana Enferm*. 2018 ;32:e20636. DOI: <http://dx.doi.org/10.18471/rbe.v32.20636>
- Lakew Y, Benedict S, Haile D. Social determinants of HIV infection, hotspot areas and subpopulation groups in Ethiopia: evidence from the National Demographic and Health Survey in 2001. *BMJ Open Science*. 2015;5:e008669. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008669
- Faria KR, Ávila RLP, Ferreira TKA, Coelho EJB, Almeida MEF, Guedes HM. Comportamentos de risco quanto ao Vírus da Imunodeficiência Humana entre caminhoneiros. *Rev Enferm UERJ*. 2015;23(1):27-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2015.4376>
- Galvão JMV, Costa ACM, Galvão JV. Perfil sócio demográfico de portadores de HIV/AIDS de um serviço de atendimento especializado. *Rev Enferm UFPI* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2018 Out 4];6(1):4-8. Disponível em: www.ojs.ufpi.br/index.php/reufpi/article/download/5533/pdf
- Campos TS, Ribeiro LCC. Perfil epidemiológico dos pacientes com HIV/AIDS no alto Vale do Jequitinhonha, 1995-2008. *Rev Med Minas Gerais* [periódico na Internet]. 2011 [acesso em 2018 Set 21];21(1):14-8. Disponível em: [rmmg.org/exportar-pdf/285/v21n1a04.pdf](http://www.rmmg.org/exportar-pdf/285/v21n1a04.pdf)
- Dantas CC, Dantas FC, Monteiro BAC, Leite JL. Perfil epidemiológico dos pacientes com HIV atendidos em um centro de saúde da região litorânea do estado de Rio de Janeiro, Brasil, 2010-2011. *Arq Catarin Med* [periódico na internet] 2017 [acesso em 2018 Set 20];46(1):22-32. Disponível em: www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/250
- Silva CM, Jorge AS, Dalbosco K, Peder LD, Horvath JD, Teixeira JVV, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com HIV em um centro de referência no Sul do Brasil: característica de dez anos. *Rev Epidem Control Infec* [periódico na Internet] 2017 [acesso em 2018 Set 25];7(4):227-33. Disponível em: scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167949742013000100009
- Silva EA. Avaliação do perfil clínico e epidemiológico dos pacientes portadores do HIV atendidos em unidade de emergência de alta complexidade [dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2017.
- Martins DC, Pesce GB, Silva GM, Fernandes CAM. Sexual behavior and sexually transmitted diseases among the female partners of inmates. *Rev Latinoam Enferm*. 2018;26:e3043. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2568.3043>
- Foresto JS, Melo ES, Costa CRB, Antonini M, Gir E, Reis RK. Adesão à terapêutica antirretroviral de pessoas vivendo com HIV/AIDS em um município do interior paulista. *Rev Gaúcha Enferm* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2018 Out 4];38(1):e63158. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rgenf/v38n1/0102-6933-rgenf-1983-144720170163158.pdf>
- Coutinho RL, Caixeta AP, Tardieu Junior J, Pedroso ERP. Levantamento dos dados sorológicos das hepatites B e C em amostra da população de um hospital público de referência para tratamento de doenças infecciosas. *Rev Bras Clini Med* [periódico na Internet]. 2011 [acesso em 2018 Out 09];9(5):329-33. Disponível em: files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n5/a2244
- Silva KSM, Moura MES, Lima MJV, Lino MRB, Santos CNC. Coinfecção entre portadores de HIV. *Rev Interdisciplinar* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2018 Out 9];10(3):9-20. Disponível em: <https://revistainterdisciplinar.uninovafapi.edu.br/index.php/revinter/article/view/1104>

¹Universidade de Pernambuco campus Petrolina-UPE, Petrolina –PE, Brasil.

²Hospital Unimed Petrolina, Petrolina – PE, Brasil.

³Secretaria Municipal de Saúde de Petrolina-PE, Brasil.

⁴Universidade Federal do Vale do São Francisco-UNIVASF, Petrolina –PE, Brasil.

Contribuição dos autores: FECVF delineamento do estudo, análise e tratamento estatístico e redação do manuscrito. MCN coleta, tabulação, redação do manuscrito. MSS coleta, tabulação, redação do manuscrito. RAM delineamento do estudo e revisão do manuscrito.

Contato para correspondência: Flávia Emília Cavalcante Valença Fernandes

E-mail: flavia.fernandes@upe.br

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 17/04/2020

Aprovado: 17/03/2021



Mortalidade por suicídio entre mulheres: diferenças regionais e influências socioeconômicas

Mortality for suicide between women: regional differences and socioeconomic influences

Flávia Emília Cavalcante Valença Fernandes¹, Mayra Cavalcante do Nascimento², Milena Souza dos Santos³, Rosana Alves de Melo⁴

RESUMO

Introdução: O suicídio representa um grave problema de saúde pública global de grande impacto social, econômico e pessoal. **Objetivo:** Avaliar a mortalidade por suicídio entre mulheres brasileiras, as diferenças regionais e influências socioeconômicas. **Métodos:** Foi realizado estudo descritivo e analítico, com abordagem quantitativa. Foram incluídos na amostra todos os registros de suicídio de mulheres residentes nas regiões brasileiras, por grupo etário, cujo óbito ocorreu entre janeiro de 2006 e dezembro de 2015. Utilizou-se a taxa de mortalidade por suicídio como variável dependente. As variáveis independentes relacionadas às mulheres foram: ciclo de vida (adolescente; jovem; adulta e idosas) e região de residência. Relacionadas às variáveis socioeconômicas: foram utilizadas a partir dos indicadores censitários: índice de Gini da renda domiciliar per capita, razão de renda, taxa de desemprego, taxa de analfabetismo e Produto Interno Bruto per capita. **Resultados:** A taxa média de suicídio em mulheres brasileiras foi de 3,11 por 100.000 habitantes no período de análise. Analisando a evolução ao longo dos anos, houve um crescimento entre os anos de 2006 e 2014 passando de 2,93 por 100.000 habitantes para 4,71 por 100.000 habitantes, observando um leve declínio do ano de 2014 para 2015. Notou-se um número maior na taxa de suicídio em mulheres adultas (3,7/100.000, $p < 0,001$). O Sudeste foi a região com maior taxa média (5,06/100.000, $p < 0,001$). Observou-se correlação negativa entre a taxa de suicídio e os indicadores: taxa de analfabetismo, índice de Gini per capita, razão de renda e taxa de desemprego ($p < 0,001$). **Conclusão:** A mortalidade por suicídio em mulheres no Brasil prevaleceu em mulheres adultas e apresentou curva de crescimento. As taxas de suicídio foram maiores na região Sudeste e estiveram correlacionadas com melhores condições socioeconômicas.

Palavras-Chave: Ideação Suicida; Mulheres; Saúde Mental; Mortalidade; Fatores Socioeconômicos.

ABSTRACT

Introduction: Suicide represents a severe global public health problem of significant social, economic, and personal impact. **Objective:** Assess suicide mortality among Brazilian women, regional differences, and socioeconomic influences. **Methods:** We carried out a descriptive and analytical study with a quantitative approach. The sample included all suicide records of women living in Brazilian regions by age group, whose death occurred between January 2006 and December 2015. We used the suicide mortality rate as a dependent variable. The independent variables related to women were life cycle (adolescent; young; adult and elderly) and residence. We used census indicators related to socioeconomic variables, such as the Gini index of household income per capita, income ratio, unemployment rate, illiteracy rate, and Gross Domestic Product per capita. **Results:** The average suicide rate among Brazilian women was 3.11 per 100,000 inhabitants in the period under analysis. We noted a growth between 2006 and 2014, going from 2.93 per 100,000 inhabitants to 4.71 per 100,000 inhabitants, observing a slight decline from 2014 to 2015. A number was noted higher in the suicide rate in adult women (3.7 / 100,000, $p < 0.001$). The Southeast was the region with the highest average rate (5.06 / 100,000, $p < 0.001$). There was a negative correlation between the suicide rate and the indicators: illiteracy rate, Gini index per capita, income ratio, and unemployment rate ($p < 0.001$). **Conclusion:** Death by suicide in women in Brazil prevailed in adult women and showed a growth curve. Suicide rates were higher in the Southeast, and we could correlate it with better socioeconomic conditions.

Keywords: Suicidal Ideation; Women; Mental health; Mortality; Socioeconomic Factors.

INTRODUÇÃO

O suicídio é um evento único, violento, decorrente de um fenômeno multifatorial envolvendo contextos psicológicos, biológicos, sociais, culturais¹. Representa um grave problema de saúde pública global² de grande impacto social, econômico e pessoal³ estando entre as vinte principais causas de morte no mundo vitimando mais de 800 mil pessoas anualmente².

Alguns transtornos mentais como a esquizofrenia e transtornos depressivos⁴ são os principais fatores de risco para o suicídio no mundo⁵ e as mulheres exibem maiores índices de depressão em todas as faixas etárias⁵. Outros fatores de risco significativos são as tentativas de suicídio, comorbidades psiquiátricas⁶, percepção de saúde ruim ou regular e não adesão à terapêuticas medicamentosas⁷. Esses devem

ser avaliados como um sinal de alerta e indício de agravamento dos fenômenos psicossociais complexos e enfrentadas com seriedade.

No Brasil, em 2018 houve 12.733 suicídios em números absolutos, sendo 21,4% dessas mortes em mulheres⁸. A região Sudeste apresentou a maior proporção, ocupando o primeiro lugar nesse ranking, seguida da região Nordeste⁸. Ao analisar o número registrado de tentativas observou-se que o percentual de mulheres que tentam consumir o ato foi de 68,1%⁹.

As situações sociais e econômicas podem interferir nas predisposições para o surgimento do comportamento suicida incluindo as tentativas de suicídio¹⁰ e suicídio¹¹, entre elas estão pessoas que passaram por experiências como problemas financeiros, acadêmicos ou relacionados ao trabalho, que sofreram algum tipo de discriminação, trauma ou abuso, dentre outros. Aspectos relacionados à violência como o abuso sexual contra mulheres também pode estar associado a um aumento de tentativas e do suicídio¹².

Os municípios brasileiros divergem quanto aos níveis de desenvolvimento socioeconômico, sendo necessária uma análise mais detalhada referente aos aspectos econômicos e sociais das regiões que apresentam os maiores coeficientes de mortalidade por suicídio no Brasil. Estes dados devem ser utilizados como norteadores, sendo integrados na formulação de políticas públicas que visem contribuir para a melhoria da qualidade de vida da população¹³.

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar a mortalidade por suicídio entre mulheres brasileiras, as diferenças regionais e influências socioeconômicas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo e analítico, com abordagem quantitativa. Realizou-se avaliação da distribuição temporal da taxa média de suicídio de mulheres no Brasil, por ciclo de vida e região brasileira e correlações entre a taxa média de suicídio e os indicadores socioeconômicos e demográficos. Foram utilizados dados secundários obtidos no sítio eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), por meio do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e dados demográficos referentes às informações censitárias do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Foram incluídos na amostra todos os registros de suicídio de mulheres residentes nas regiões brasileiras, por grupo etário, cujo óbito ocorreu entre janeiro de 2006 e dezembro de 2015, sendo esse o último ano de informações disponíveis pelo SIM no período de coleta dos dados. Para tabulação dos óbitos utilizou-se a Classificação Internacional de Doenças em sua 10ª revisão (CID-10) para o suicídio, cujos códigos compreenderam do X60 ao X84, também tratados como lesões autoprovocadas voluntariamente.

Utilizou-se a taxa de mortalidade por suicídio como variável dependente, cujo cálculo incluiu o Número de óbitos por suicídio em mulheres dividido pela população feminina no mesmo local e período, multiplicado por 100.000 habitantes. As variáveis independentes relacionadas às mulheres foram: ciclo de vida (adolescente: 10 a 19 anos; jovem: 20 a 39 anos; adulta: 40 a 59 anos; idosas: 60 anos ou mais) e região de residência: Norte, Nordeste, Sudeste, Sul, Centro-Oeste. As variáveis socioeconômicas foram utilizadas a partir dos indicadores censitários: índice de Gini da renda domiciliar per capita, razão de renda, taxa de desemprego, taxa de analfabetismo e Produto Interno Bruto (PIB) per capita.

Para análise da diferença da taxa média entre as regiões e ciclo de vida foi utilizado teste não paramétrico Kruskal-Wallis considerando a não normalidade da distribuição da taxa pelo teste Shapiro Wilk. As

correlações entre as taxas e os indicadores socioeconômicos foram testadas por meio dos testes correlação de Spearman. Considerando a disponibilidade dos referidos indicadores pelo IBGE apenas para o ano de 2010, a correlação destes com a taxa ocorreu apenas para o referido ano. Para todos os testes foi adotada significância estatística de 5% e intervalo de confiança de 95% assumindo a distribuição de Poisson.

Todos os aspectos éticos foram respeitados. O estudo seguiu os preceitos éticos dispostos na Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 510/2016, com a utilização de dados agregados e de domínio público, não sendo necessária avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Os dados foram tratados no *Stata 12.0*. As tabelas e gráficos foram construídas no *Microsoft Office Excel 2010*.

RESULTADOS

A taxa média de suicídio em mulheres brasileiras foi de 3,11 por 100.000 habitantes no período de análise. Analisando a evolução ao longo dos anos, houve um crescimento entre os anos de 2006 e 2014 passando de 2,93 por 100.000 habitantes para 4,71 por 100.000 habitantes, observando um leve declínio do ano de 2014 para 2015 (Figura 1).

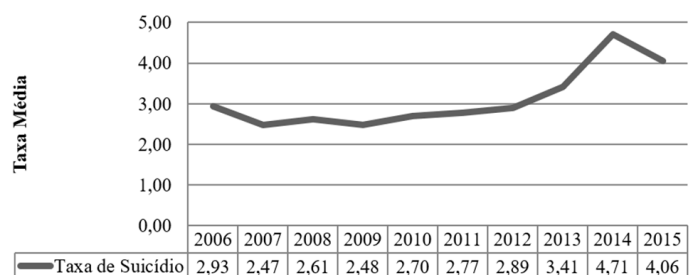


Figura 1. Distribuição temporal da taxa média de suicídio de mulheres no Brasil. 2006 – 2015

Notou-se um número maior na taxa de suicídio em mulheres adultas (3,7/100.000 hab.) seguida pela taxa de idosas ($p < 0,001$). A região brasileira de maior prevalência foi a região Sudeste com a taxa média de 5,06 / 100 mil habitantes de mortes autoprovocadas pela população feminina ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1. Taxa média de suicídio em mulheres segundo ciclo de vida e região brasileira. Brasil 2006 - 2015.

Ciclo de vida	Taxa Média	IC95%	p-valor*
Adolescente	1,63	1,48	1,78
Jovem	2,64	2,50	2,77
Adulta	3,70	2,93	4,48
Idosa	3,55	2,67	4,43
Região			
Norte	2,22	1,78	2,66
Nordeste	2,15	2,02	2,28
Sul	2,26	2,07	2,45
Sudeste	5,06	3,66	6,47
Centro-Oeste	3,86	2,80	4,91

IC95% - Intervalo de Confiança assumindo a distribuição de Poisson. *Kruskal Wallis

As correlações realizadas entre a taxa média de suicídio e os indicadores socioeconômicos e demográficos analisados demonstraram a existência de correlações significativas, com exceção de ciclo de vida e PIB per capita que não apresentaram correlação ($p > 0,05$). Observou-se correlação negativa entre a taxa de suicídio e os indicadores de taxa de analfabetismo, do índice de Gini per capita, da razão de renda e de taxa de desemprego (Tabela 2).

Tabela 2. Correlação entre as taxas de suicídio em mulheres e indicadores socioeconômicos e demográficos. Brasil 2010.

Indicadores socioeconômicos e demográficos	rho	p-valor*
Ciclo de vida	0,1276	0,433
PIB per capita	0,2343	0,146
Taxa de analfabetismo	-0,4579	0,003
Índice de Gini per capita	-0,4946	0,001
Razão de renda	-0,4946	0,001
Taxa de desemprego	-0,5406	<0,001

*Correlação de Spearman

DISCUSSÃO

O suicídio é a causa de uma morte a cada 40 segundos no mundo⁵ sendo a redução de suas taxas priorizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como meta global e incluída como indicador nos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas². Evidenciou-se no presente estudo um crescimento na taxa de suicídio feminino ao longo dos nove primeiros anos analisados com uma diminuição pouco expressiva entre os dois últimos anos. Estudo realizado entre 1996 e 2014 em Uberaba, Minas Gerais, evidenciou uma tendência de crescimento de suicídio concordando com a evolução apresentada no presente estudo¹⁴.

Considerando que a tentativa de suicídio é um importante preditor da consumação do ato⁷, ressalta-se que, embora o suicídio seja mais praticado por homens, as tentativas de suicídio são mais frequentes nas mulheres⁵. Esta diferença pode estar relacionada ao método utilizado a efetivação do suicídio. Os homens utilizam método geralmente mais letais como o uso de arma de fogo e enforcamento enquanto as mulheres tendem a utilizar medicamentos que levam a intoxicações¹⁵.

Dentre os principais determinantes do suicídio e da tentativa de suicídio, destaca-se a depressão¹⁶. Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram de depressão e 264 milhões de pessoas sofram com ansiedade⁵. As mulheres exibem maiores índices depressivos, principalmente em idosas e de ansiedade prevalecendo a fase adulta dos 30 a 59 anos⁵. As taxas médias de suicídio cometido por mulheres brasileiras com referência ao ciclo de vida analisadas neste estudo, evidenciaram maior prevalência em adultas seguidas das idosas.

A elevada frequência da depressão maior, do risco de suicídio, dentre outros transtornos, além de ser um problema de saúde pública, suas variações dependem de fatores como sexo do indivíduo, da localidade de ocorrência e da condição socioeconômica¹⁷.

A faixa etária adulta em mulheres que cometeram suicídio também foi evidenciada como a mais prevalente em Uberaba, Minas Gerais no ano de 2014¹⁴. O conhecimento da etapa da vida em que as mulheres brasileiras mais morrem por lesões autoprovocadas é imprescindível para posterior entendimento das causas e fatores de risco mais prevalentes.

Estudo transversal que caracterizou a prevalência das experiências adversas autorrelatadas em mulheres adultas portuguesas e a relação com sintomas depressivos e tentativas de suicídio evidenciou uma prevalência de tentativas de suicídio de 7,6% nas mulheres. Indicou também que a exposição a experiências como abuso emocional e físico, dentre outros, durante a infância está associada e é preditora, do índice de sintomas depressivos e tentativas de suicídio durante a idade adulta¹⁸.

Muitas mulheres quando chegam à fase idosa, perdem o contato muitas vezes com familiares, tornam-se sozinhas e isoladas, seja pela perda do parceiro ou abandono dos filhos e familiares, perdendo totalmente o contato com estes¹⁹. Vivem uma vida tediosa além de terem experienciado situações de violência e responsabilidades

excessivas¹⁹ e em alguns casos, são vítimas de violência de todas as formas, na maioria das vezes, sofridas ao longo da vida e que levam, muitas vezes, às tentativas de suicídio²⁰. Tais fatores podem contribuir com a prevalência nessa faixa de idade.

Contraoando ao que sugere a Organização Mundial da Saúde (OMS), em que o suicídio predominantemente ocorre em situações de crise financeira ou perda de emprego⁵, a região brasileira onde o suicídio cometido por mulheres foi mais prevalente foi o Sudeste, divergente do encontrado em estudo realizado no Brasil entre 2000 e 2012, exibindo a região Sul com maiores índices²¹.

O Sudeste apresenta-se como a região mais desenvolvida do país em termos de crescimento industrial e exibe índices mais expressivos na ampliação de empregos comparando-se as demais regiões, representando mais da metade do PIB brasileiro²². Apesar disso, não houve correlação significativa da taxa de suicídio com o PIB per capita identificada no presente estudo. Ademais, pode-se observar neste estudo que quanto mais alta a taxa de desemprego e maior a razão de renda, menores foram as taxas de suicídios praticados pela população feminina brasileira.

A mulher da atualidade segue avançando no mercado de trabalho²³, no entanto, assume múltiplos papéis e jornadas. O ambiente de trabalho é um meio em que as mulheres são frequentemente discriminadas devido ao próprio gênero feminino e a outros aspectos como a idade, gravidez, entre outras. Soma-se ainda, o fator de maior vulnerabilidade a sofrer assédios, tanto moral quanto sexual, o que gera estresse emocional e outros transtornos repercutindo em efeitos negativos²⁴. Ademais, o início desse sofrimento psíquico pode ser ainda na infância. Estudo realizado sobre bullying nessa fase da vida, aponta para a sua influência no suicídio na fase adulta incluindo a ideação, plano e tentativa do suicídio²⁵. Quanto ao assédio, esta temática é mais prevalente em se tratando da violência sexual²⁶. Esta realidade pode ter influência na maior ocorrência de suicídios femininos entre mulheres que estejam inseridas nesta atmosfera empregatícia.

O Sudeste apresenta as segundas menores taxas de desigualdade social expressa pelo Índice de Gini no Brasil e de analfabetismo, perdendo apenas para região Sul²⁷. O resultado observado revela que quanto menor o índice de Gini de uma região e menores as taxas de analfabetismo, mais elevados foram os riscos de mortes femininas por lesões autoprovocadas. Ademais, destaca-se importante diferença regional da mortalidade por suicídio no Brasil²⁸

Moreira et al. (2017)²⁸, traz o nível de instrução elevado como um fator de proteção contra o suicídio. Visto que um bom nível educacional exerce influência no status social e econômico e que a facilidade de acesso à informação favorece esclarecimentos a respeito de transtornos mentais que predispõem à ideação suicida²⁸. No entanto, observou-se o contrário quando analisada a correlação entre o analfabetismo e o suicídio feminino.

A diferença entre as taxas de suicídio nas regiões pode ser justificada por fatores socioeconômicos que se expressam como determinantes sociais e agem influenciando estas distinções. Esta realidade traz um novo olhar para a abordagem estratégica e ações preventivas para mortes autoprovocadas no país, devendo ser destinadas aos grupos de maior risco e considerando as diferenças regionais²¹.

Algumas dessas mortes são evitáveis²⁹ e relacionam-se às causas externas e integram pontos significativos para a saúde, segurança e assistência social, voltados para a forma como as políticas públicas estão estruturadas. Estas mortes geralmente levam a perda prematura de pessoas em idade produtiva²⁹.

A utilização de dados agregados, uma vez que estes dependem da completa alimentação nos sistemas de informação. Os indicadores socioeconômicos trabalhados são censitários, considerando-se sua avaliação com a taxa apenas para o ano de 2010 e não são restritos às mulheres.

CONCLUSÃO

A mortalidade por suicídio em mulheres no Brasil prevaleceu em mulheres adultas, seguidas das idosas e apresentou curva de crescimento seguida de discreto decréscimo nos dois últimos anos. As taxas de suicídio foram maiores na região Sudeste e estiveram correlacionadas com melhores condições socioeconômicas, incluindo, neste escopo, as menores taxas de desemprego, taxa de analfabetismo, índice de Gini per capita e razão de renda, caracterizando correlação negativa entre estes indicadores e a taxa de suicídio em mulheres. Outros indicadores socioeconômicos como PIB per capita e ciclo de vida não apresentaram correlações significativas com a taxa de mortes autoprovocadas pela população feminina.

REFERÊNCIAS

- Fukumitsu KO, Provedel A, Kovács MJ, Loureiro ACT. Suicídio: uma análise da produção científica brasileira de 2004 a 2013. *Rev Bras Psicol* [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2020 Abr 16];2(1):5-14. Disponível em: <file:///D:/Downloads/1839-427-PB.pdf>
- World Health Organization. Suicide in the world: Global Health Estimates [monografia na Internet]. WHO; 2019 [acesso em 2020 Abr 16]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326948/WHO-MSD-MER-19.3-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Ferreira Junior A. O comportamento suicida no Brasil e no mundo. *Rev Bras Psicol*. 2015 [acesso em 2020 Abr 16];2(1):14-28. Disponível em: <file:///D:/Downloads/artigo2-OcomportamentosuicidanoBrasilenomundo.pdf>
- Sagar R, Dandona R, Gururaj G, Dhaliwal RS, Singh A, Ferrari A, et al. The burden of mental disorders across the states of India: the Global Burden of Disease Study 1990–2017. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(2):148-61. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30475-4
- World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates [monografia na Internet]. WHO; 2017 [acesso em 2020 Abr 16]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>
- Reutffors J, Andersson TML, Tanskanen A, DiBernardo A, Li G, Brandt L, et al. Risk factors for suicide and suicide attempts among patients with treatment-resistant depression: nested case-control study. *Arch Suicide Res*. 2019;0(0):1–15. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13811118.2019.1691692>
- Borba LO, Ferreira ACZ, Capistrano FC, Kalinke LP, Maftum MA, Maftum GJ. Factors associated with suicide attempt by people with mental disorder. *Reme Rev Min Enferm*. 2020;24:1-9. Disponível em: DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20200013>
- Ministério da Saúde. Portal da Saúde [homepage na Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018 [acesso em 2020 Abr 17]. Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Mortalidade por suicídio no Brasil; [dados]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/ext10uf.def>
- Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Tentativas de suicídio no Brasil [Internet]. Brasília: DATASUS. Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/violebr.def>
- Buendia JA, Chavarriaga GJR, Zuluaga AF. Social and economic variables related with Paraquat self-poisoning: an ecological study. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1-5. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08510-1>
- Knipe DW, Gunnell D, Pieris R, Priyadarshana C, Weerasinghe M, Pearson M, et al. Socioeconomic position and suicidal behaviour in rural Sri Lanka: a prospective cohort study of 168,000+ people. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2019;54(7):843–55. <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-019-01672-3>
- World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative [monografia na Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [acesso em 2020 Abr 16]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/131056/9789241564878_eng.pdf?sequence=8
- Fraga WS, Massuquetti A, Godoy MR. Determinantes socioeconômicos do suicídio no Brasil e no Rio Grande do Sul. *Rev Econômica*. 2016;18(2):1-37. <https://doi.org/10.22409/economica.18i2.p300>
- Ribeiro NM, Castro SS, Scatena LM, Haas VJ. Análise da tendência temporal do suicídio e de Sistemas de Informações em Saúde em relação às tentativas de suicídio. *Texto Contexto Enferm*. 2018;27(2):1-11. <http://dx.doi.org/10.1590/0104-070720180002110016>
- Del-Ben CM, Sponholz-Junior A, Mantovani C, Faleiros MCM, Oliveira GEC, Guapo VG, et al. Emergências psiquiátricas: Manejo de agitação psicomotora e avaliação de risco suicida. *Med Ribeirão Preto*. 2017;50(Supl1):98-112. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v50isupl1.p98-112>
- Alencar AVM, Maranhão TLG, Fernandes RMM, Rodrigues MS. A relação entre depressão e ideação suicida na juventude. *Id on line Rev Mult Psicol* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2020 Abr 16];12(39):519-32. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1011/1450>
- Orellana JDY, Ribeiro MRC, Barbieri MA, Saraiva MC, Cardoso VC, Bettio H, et al. Transtornos mentais em adolescentes, jovens e adultos do Consórcio de Cortes de Nascimento brasileiras RPS (Ribeirão Preto, Pelotas e São Luís). *Cad Saude Publica*. 2020;36(2):e00154319. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00154319>
- Pinto VCP, Alves JFC, Maia ÂC. Adversidade na infância prediz sintomas depressivos e tentativas de suicídio em mulheres adultas portuguesas. *Estud Psicol*. 2015;32(4):617-26. <http://dx.doi.org/10.1590/0103-166X2015000400005>
- Meneghel SN, Moura R, Hesler LZ, Gutierrez DMD. Suicide attempts by elderly women— from a gender perspective. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2015;20(6):1721-30. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015206.02112015>
- Silva RM, Mangas MRN, Figueiredo AEB, Vieira LJS, Souza GS, Cavalcanti AMTS, et al. The influence of family problems and conflicts on suicidal ideation and suicide attempts in elderly people. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2015;20(6):1703-10. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015206.01952015>
- Machado DB, Santos DN. Suicídio no Brasil, de 2000 a 2012. *J Bras Psiquiatr*. 2015;64(1):45–54. DOI: 10.1590/0047-2085000000056
- Martins HH, Lima JF, Piffer M. Indicadores de base econômica: uma aplicação para as Regiões Brasileiras. *Cad Geogr*. 2015;25(43):206-20. DOI: 10.5752/P.2318-2962.2015v25n43p206
- Leis CT, Teixeira KMD, Silva NM. A inserção feminina no mercado de trabalho e suas implicações para os hábitos alimentares da mulher e de sua família. *Saúde em Debate*. 2012;36(95):523-32. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-11042012000400004>
- Andrade T. Mulheres no mercado de trabalho: onde nasce a desigualdade? [monografia na Internet] Estudo Técnico; 2016 [acesso em 2020 Abr 16]. Disponível em: http://www2.camara.leg.br/a-camara/documentos-e-pesquisa/estudos-e-notas-tecnicas/areas-da-conle/tema7/2016_12416_mulheres-no-mercado-de-trabalho_tania-andrade
- Woo J, Chang SM, Hong JP, Lee DW, Hahm BJ, Cho SJ, et al. The association of childhood experience of peer bullying with DSM-IV psychiatric disorders and suicidality in adults: results from a nationwide survey in Korea. *J Korean Med Sci*. 2019;34(46):1-12. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e295>
- Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Superintendência de Vigilância em Saúde. Caderno temático de vigilância de violências e acidentes no Paraná [monografia na Internet]. Curitiba: Secretaria de Estado da Saúde do Paraná; 2014. Disponível em: https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/cadernoviolenfinafinalarquivo2014.pdf
- Ministério da Saúde. Informações de Saúde Brasil [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010 [citado 2020 Abr 16]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/datasus>
- Moreira RMM, Félix TA, Flôr SMC, Oliveira EN, Albuquerque JHM. Análise epidemiológica dos óbitos por suicídio. *SANARE* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Abr 16];16(Supl1):29-34. Disponível em: <file:///D:/Downloads/1136-2766-1-SM.pdf>
- Martins AC, Fernandes CR. Mortalidade por agressões e lesões autoprovocadas voluntariamente: reflexões sobre a realidade brasileira. *Rev Saúde Foco* [periódico na Internet] 2016 [acesso em 2020 Abr 16];1(1):1-12. Disponível em: <http://smsrio.org/revista/index.php/revsf/article/view/163>

Contribuição dos autores: FCJ coleta, análises, delineamento do estudo e redação do manuscrito. KAAT análises, delineamento do estudo e redação do manuscrito. BMF análises e delineamento do estudo. GSZ delineamento do estudo e elaboração do manuscrito. CSM delineamento do estudo e elaboração do manuscrito. TVS delineamento do estudo e elaboração do manuscrito. GPM delineamento do estudo e elaboração do manuscrito. GCDT delineamento do estudo e elaboração do manuscrito. SSM orientação do projeto e delineamento do estudo.

Agradecimento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ao Departamento de Água e Esgoto de Ribeirão Preto (DAERP)

Contato para correspondência:
Susana Segura Muñoz

E-mail:
susis@usp.br

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)

Recebido: 27-09-2018

Aprovado: 02-02-2021



Reservatórios de água para uso doméstico no Brasil: qualidade microbiológica e química e manutenção de condições sanitárias

Storage tanks for household water usage in Brazil: Microbiological and chemical quality, and maintenance of sanitary conditions

Fabiana Cristina Julião¹, Karina Aparecida Abreu Tonani¹, Brisa Maria Fregonesi¹, Guilherme Sgobbi Zagui¹, Carolina Sampaio Machado¹, Thais Vilela da Silva¹, Gabriel Pinheiro Machado¹, Guilherme Carnio Della Torre¹, Susana Segura Muñoz¹

RESUMO

Introdução: Os reservatórios domésticos de água garantem comodidade e segurança para os consumidores em relação à intermitência de água. Negligenciar os cuidados mínimos para os reservatórios pode transformá-los em uma fonte de água imprópria para consumo. **Objetivo:** Avaliar a qualidade físico-química e microbiológica da água dos reservatórios domiciliares, destacando a necessidade de ações individuais para garantir a qualidade da água consumida em casa. **Métodos:** Foram selecionadas 217 residências, onde os moradores responderam um questionário para o levantamento das condições de armazenamento e manutenção dos reservatórios de água e para coleta de amostras. As dosagens de cloro, pH e temperatura foram realizadas in situ e as de metais por espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado. A presença de parasitos foi avaliada pela técnica de sedimentação espontânea e a de bactérias dos grupos coliformes (totais e fecais) pela técnica de tubos múltiplos com substrato cromogênico. **Resultados:** Os resultados mostraram que 115 (53%) participantes conheciam o período correto de manutenção dos reservatórios e 109 (50%) indivíduos relataram que não executam a manutenção na frequência recomendada. Os valores médios de cloro, pH e temperatura foram de 1,34 mg/L, 6,5 e 25,4 °C, respectivamente. As concentrações médias de metais apresentaram-se abaixo dos valores máximos permitidos e não foram detectados parasitos e bactérias. Os testes indicaram que as amostras de água se encontram de acordo com os padrões de potabilidade recomendados pela legislação nacional. **Conclusão:** Embora os resultados não mostrem contaminação microbiológica nas amostras estudadas, a população precisa ser regularmente informada sobre a importância da higienização do reservatório. Atualmente, existe uma preocupação crescente com o desenvolvimento de ações individuais direcionadas à saúde humana e prevenção de doenças relacionadas ao acesso e uso da água. Portanto, são necessários programas de educação em saúde para orientar a participação da comunidade, com fins de promover melhor qualidade de vida.

Palavras-Chave: Qualidade de água; Reservatórios de água; Técnicas microbiológicas; Características físico-químicas da água; Promoção da saúde.

ABSTRACT

Introduction: Storage tanks for household water usage guarantees convenience and safety for consumers in relation to water intermittency. Neglecting a minimal care for storage tanks can turn them into a source of water unfit for consumption. **Objective:** Evaluate the physical, chemical, and microbiological quality of water in household tanks to highlight the need for individual actions to guarantee the quality of water consumed at home. **Methods:** Residents of 217 homes answered a questionnaire to gather information about the water storage tank conditions and maintenance. Chlorine dosing, pH and temperature measurements were performed in situ and metal analyses were made using an inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). The presence of parasites was evaluated using the spontaneous sedimentation technique and presence of bacteria from the coliform groups (total and fecal) were made using the multiple-tube technique with the chromogenic substrate. **Results:** Results showed that 115 participants knew the correct storage tank maintenance period and 109 participants did not perform the storage tank maintenance at the recommended frequency. Mean values of chlorine, pH, and temperature were 1.34 mg/L, 6.5, and 25.4 °C, respectively. Average concentrations of metals were below the maximum values allowed. Parasites and bacteria were not detected. Tests indicated the water samples were in accordance with the potable water quality standards endorsed or recommended by the Brazilian legislation. **Conclusion:** Results did not show microbiological contamination in study samples. Nevertheless, it is necessary to keep the population regularly informed about the importance to maintain storage water tanks clean. Currently, there is a growing concern with the development of individual actions aimed at human health and prevention of water-related diseases concerning its access and use. Therefore, we need health education programs to guide community participation into the promotion of a better quality of life.

Keywords: Water quality; Household tank; Microbiological techniques; Water physicochemical characteristics; Promotion of health.

INTRODUCTION

Worldwide, approximately 785 million people still lack access to safe water and 2.4 billion, almost half the population of developing countries, do not benefit from adequate sanitation. It is estimated that approximately more than 800,000 people die per annum from gastrointestinal problems related to watering supply, sewage, and inadequate handwashing practices, of which 361,000 are children under the age of five¹. In fact, good quality, safe, and clean water supplies are some of the main policies for human health promotion in developing countries¹.

In many regions of Southern Africa, Asia, and Latin America the water supply remains intermittent. This factor leads residents to adopt alternatives for water transportation and storage at home in different sorts of containers. Residents must ensure daily water amount considered sufficient to their individual and collective needs, such as food preparation, personal hygiene, and maintenance of house cleaned. Household water is not always stored in appropriate containers².

In Brazil, homes have a reservoir, known as a water tank, which serves to maintain water sufficient for the family daily supply. Historically, since the 19th century, the goal of improving water supply systems has led to enlarging and improving the water-quality distribution networks. Interruptions in service, though, have continued. Thus, it proved necessary to install a household tank to ensure the availability of the daily amount used by the population³.

For the most part, household water tank ensures convenience and safety for consumers in relation to the continuity of their water supply. The presence of running water leads to a reduced incidence of waterborne diseases. However, neglecting the minimal care to maintain the tank clean can turn it into a source of water unfit for consumption. Negligence to keep the tank clean, allows the deposit of impurities brought by the water distribution network itself, lack of cleaning, sealing or other protections. A household tank is considered part of the whole water treatment system, and it should work in harmony with the entire system. It cannot be considered as an isolated element. Even properly installed and easily accessed, it is not free of risks⁴.

Most Brazilian cities have not yet established a policy for the water quality monitoring for household tank. Consequently, population is unaware of serious health problems related to the consumption of improperly treated and stored water, which represents a serious challenge for public health. The provision of safe drinking water is one of the main requirements of municipal supply infrastructure. However, at home, the quality of water in the storage tank is the responsibility of the owner.

Ordinance 05/2017 of the Ministry of Health of Brazil establishes *drinking water quality standards* for human consumption and defines the maximum allowed values (MAV) for microbial agents, and physical and chemical parameters of importance to the quality of drinking water for human consumption. Among those recommended are chlorine and pH levels, which must conform to the values established by law⁵.

In the last decade in several countries, studies have shown the importance of health and educational interventions to reduce the drinking water contamination stored in households, revealing, and measuring the impact on population health⁶⁻⁷. This study aimed to do a survey about the conditions of storage and maintenance of household reservoir and to evaluate physical-chemical and microbiological parameters of water of the household tank, highlighting the need for individual action to ensure the water quality being consumed at home, thus avoiding risks to health.

METHODS

Study Location

Ribeirão Preto is in the Northeast of São Paulo State, with an estimated population of 703.293 inhabitants⁸. Water is distributed to houses by the Department of Water and Wastewater of Ribeirão Preto, which is responsible for the uptake of groundwater from the Guarani Aquifer through 103 wells.

Sample definition

The number of households for the collection of water samples was defined according to standards regarding the size of representative water samples in relation to population density described in Ordinance 05/2017 of 2017 from the Ministry of Health⁵, totaling 217 households. To select households, city and census tracts maps were acquired, totaling 642 sections, of which 217 were randomly selected and each one of them, drawn a home for the sample, using the Microsoft Office Excel 2016.

Ethical aspects

The residents were first informed about the ethical issues, objectives, and methodology of the study. They were also informed about the approval of the Ethics Committee for Research at the Ribeirão Preto College of Nursing (Protocol no. 0943/08). After clarification and in the presence of the researcher, the participants read the Terms of Consent, which was signed at the time of collection of water samples.

Survey of conditions of storage and maintenance of domestic water tank at home

A questionnaire was applied for participants. It was formulated with issues related to cleaning the tank and quality of domestic water consumed at home. The questionnaire consisted of 10 questions: 1) Does your home have a water tank? 2) Are you aware of the need to clean the tank of your home? 3) What interval do you consider correct for cleaning the tank of your home? 4) What products and objects do you consider appropriate for cleaning your home tank? 5) When was the last cleaning of the tank of your home? 6) How do you consider the quality of water supply system that arrives in your home? 7) Do you use the water tap? 8) How do you consider the water quality of the tank of your home? 9) Do you use water from the tank straight from the tap? 10) Which rooms in your home receive water from the tank? We conducted a descriptive analysis of data collected.

Collecting water samples

In each selected household, we collected water samples in glass vials previously sterilized from the tap for physical-chemical and microbiological analysis. Using direct reading equipment, chlorine and pH levels and water temperature were observed *in situ*. Water samples collected for parasitological (1 L) and bacteriological (100 mL) analysis was performed following Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater⁹. Samples were transported to the Laboratory of Ecotoxicology and Environmental Parasitology at Ribeirão Preto College of Nursing, University of São Paulo, in a thermal box (4°C), and analyzed in a period of less than 24 hours.

Physical-chemical analysis

Chlorine values were read with the colorimetric method. We used a meter model HI 93734 Hanna Instruments®, which enabled the measurement of free residual chlorine in the water. The pH test of the water analysis was performed using the potentiometric method, with a portable pH meter, model pH-100/pHTek calibrated with 4.0 and

7.0 pH buffers. The water temperature was measured using a Minipa MV-365 digital thermometer.

Samples for metal analysis (50 mL) were fixed with the addition of high purity nitric acid (HNO₃) and maintained at -18°C until the time of analysis. The metals considered in this study were arsenic (As), beryllium (Be), cadmium (Cd), chromium (Cr), copper (Cu), lead (Pb), manganese (Mn), mercury (Hg), nickel (Ni), thallium (Tl), tin (Sn), vanadium (V), and zinc (Zn). Elements concentrations were determined by Inductively Coupled Plasma Mass-Spectrometry (ICP-MS), and the limits of detection was 0.20µg/L for As, Be, Cu, Hg and Ni; 0.50µg/L for Cr and Zn; 0.05µg/L for Cd, Pb, Mn and Tl; 0.10µg/L for Sn; and 1.00µg/L for V.

Microbiological analysis

Sedimentation method was used for the parasitological analysis. After collection, samples were homogenized and slowly transferred to a glass of 500 ml of sediment where they remained undisturbed for a period of 2 to 24 hours, with subsequent preparation for reading in a Sedgwick-Rafter chamber (Pyse-SGI Limited, Kent, UK), following the procedure of Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater⁶.

For bacteriological analysis, the multiple tube method with Colilert® chromogenic substrate was used. Results were read according to the Most Probable Number Technique, following the procedure recommended in Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater¹⁰.

RESULTS AND DISCUSSION

Conditions of storage and maintenance of household tank

Results revealed that individuals (97%) are aware of the existence of a domestic tank in their home and the need for cleaning it (86%), however, they are misinformed about the correct schedule to which this cleaning should adhere and do not keep domestic control of this maintenance since they do not keep track of when the tank is cleaned.

Regarding the appropriate frequency with which to clean the household water tank, 53% of the participants reported it should be every 6 months, which is the recommended interval to avoid sediment accumulation at the bottom of the tank according to recommendations of the National Health Foundation (FUNASA)¹¹, and to enable the removal of biofilm, a complex microbial ecosystem that clings to tank inner walls.

However, 47% of participants thought that the appropriate interval for cleaning the tank is one year, more than two years, or have no knowledge about the matter. This is a situation of concern, given that the interval of time is greater than what is recommended (6 months), which favors the proliferation of microorganisms in the tank¹².

Regarding the cleaning of the tank in the residence of each participant, only 12% said they clean their tank every six months. Among the rest, 1% said they never have it done; 41% have not had it done for over 2 years; 8% had it done a year ago; and 38% could not answer, saying they had recently rented the property. The information about cleaning tank reveals an important fragment of information, since only (12%) of respondents reported receiving information about the recommended cleaning period.

When asked about the objects and products deemed appropriate for cleaning tank, 82% indicated water, chlorine, and fiber brush as suitable material for maintaining the site for the storage of water (Figure 1). Only 18% of respondents indicated inadequate objects and chemicals that, according to the FUNASA¹¹ can cause corrosion, which can lead to the fixing of the chemical residue and impurities in the tanks, thus contaminating the water.

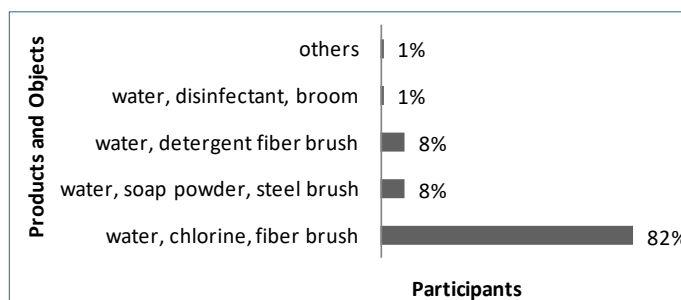


Figure 1. Products and objects appropriate for cleaning domestic water tanks according to the participants.

According to 63% of participants, the bathroom and the kitchen were the rooms of the house directly connected with household water tanks (Figure 2). Thus, the importance of the cleaning correct periods and maintenance are emphasized, since the bathrooms and the kitchens are places where personal hygiene and food preparation are carried out, in addition to direct water intake.

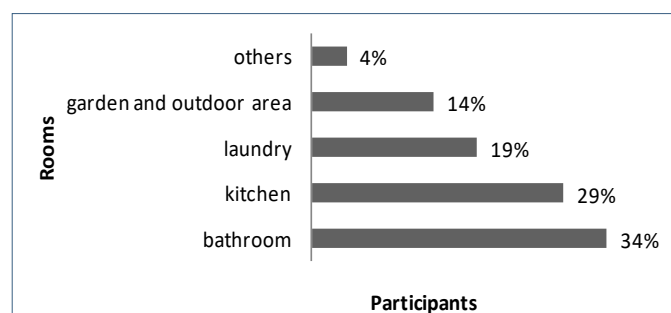


Figure 2. Rooms in the home that receive water directly from the household tank.

Almost all participants (95%) considered the water provided by the distribution system to be of good quality, though, a little more than half (55%) said they directly used this water for drinking, disregarding the use of filters and bottled mineral water. This study illustrated in a simplified way the perception of some residents regarding the need for cleaning and maintaining domestic water tanks, indicating the need to increase popular awareness about the quality of water consumed. Some authors found that people do not trust the quality of water coming to their homes, leading them to consume bottled water for direct ingestion, using tap water for hygiene and household cleaning¹³.

Physical-chemical evaluation

The observed values of temperature, pH and chlorine from water samples collected from 217 households (Table 1) were in accordance with Brazilian legislation. This sets national drinking-water standards for human consumption, except in a residence that presented a chlorine value above the allowed value (2.32 mg / L) and in another residence, the pH value below the recommended value (5.5).

Table 1. Values of temperature, pH and chlorine of 217 water samples from the homes in Ribeirão Preto. Ribeirão Preto/SP, Brazil.

Value	Temperature (°C)	pH	Chlorine (mg/L)
Minimum	18.6	5.5	0.15
Maximum	35.8	7.4	2.32
Average	25.4	6.5	1.34
Reference value	-	6.0 – 9.5	0.2 – 2.0

*Reference value by Ordinance 05/2017 of Ministry of Health, Brazil.

The maximum value of 35.8°C for the water temperature was justified using solar heaters in the home. The average value observed for the water temperature was analyzed at 25.4°C. In Ribeirão Preto, the mean climatic temperature in the sampling period was 22.8°C. The average temperature in wells where the water that supplies the county is collected is approximately 26°C¹⁴. The average pH values were within the limits recommended by Ordinance 05/2017, establishing the ideal range of pH between 6.0 and 9.5 throughout the distribution network⁵. The average pH of the water samples was 6.5 and the average value observed in the wells, in another study of 2009, was 5.9, which is slightly acidic⁷.

According to the results of temperature and pH presented in Table 2, the averages of these parameters were within the limits recommended by the Brazilian legislation. The water temperature and pH can also change depending on storage time and the tank's physical condition, given environmental exposure and the type of material used in the tank's manufacture². Temperature controls the behavioral characteristics of organisms, solubility of gases and salts in the water, while pH has an indirect effect on the precipitation of toxic elements such as heavy metals and interferes with the reactivity of chlorine, which decreases as pH increases¹⁵.

Table 2. Average concentration, minimum and maximum values of metals (mg/L) in water samples (n = 217) from the homes in Ribeirão Preto. Ribeirão Preto/SP, Brazil.

Value	Cu	Cr	Mn	Ni	Pb	Zn
Minimum	0.0012	0.0002	<LOD**	0.0001	0.0001	0.0061
Maximum	1.5391	0.0246	0.0427	0.0197	0.0368	7.8591
Average	0.0629	0.0015	0.0010	0.0016	0.0026	0.1396
SD	0.1840	0.0019	0.0035	0.0029	0.0043	0.5797
Reference value*	2	0.05	0.1	-	0.01	5

*Reference value by Ordinance 05/2017 of Ministry of Health, Brazil. **LOD: Limit of detection.

Chlorine concentrations were between 0.15 and 2.32 mg/L, with mean values within the limits recommended by the Ordinance (Table 1). Compared to chlorine, according to the Ordinance 05/2017, after disinfection, the water must contain a minimum content of 0.5 mg/L of free residual chlorine, with a mandatory maintenance of at least 0.2 mg/L at any point distribution network. It is recommended that the maximum content of free residual chlorine at any point in the supply system not exceed 2.0 mg/L³. Chlorine is the most widely used chemical disinfectant in most plants treating surface water and groundwater because it can break down or oxidize the cell wall of microorganisms, interfering with their metabolism and destroying them^{9,16}. In homes, chlorine is an effective agent for chemical decontamination of water that remains stored. However, you must maintain levels recommended not to cause health risks to the population and be able to prevent cases of diarrhea, especially in developing countries^{9,16-17}.

Regarding the metal analyzes, As, Be, Cd, Hg, Sn, Tl and V concentrations were below the limit of detection. Table 2 show the average concentration of Cu, Cr, Mn, Ni, Pb and Zn, as well as minimum and maximum values.

Except for the maximum values of lead and zinc (in two different residences), the mean concentrations of metals in water were within the values established by the Brazilian legislation. We also observed that the quality of water studied is perhaps related to the fact of Ribeirão Preto is supplied with water extracted from underground wells, receiving only the addition of chlorine and fluorine, a procedure recommended by Ordinance 05/2017. There is, therefore,

no change in its characteristics. Moreover, there is daily monitoring of water quality supply, made by the company responsible for municipal service⁵.

Microbiological evaluation

All samples showed negative results for growth of coliform bacteria and for the presence of eggs, cysts, and larvae of parasites. It should be noted that the results presented reflect the standardized techniques for water analysis. However, it is known that the uses of other techniques (conventional PCR, qPCR) are more sensitive and could provide more accurate results. Another factor that justifies the absence of coliforms in water samples is that it was observed an average free chlorine residual of 1.34 mg/L (Table 1), likely a factor inhibiting growth and/or facilitating the elimination of *Escherichia coli* and other microorganisms in stored water, corroborating with the negative microbiological results found^{9,17-18}.

Although the results show no microbiological contamination in study samples, the population needs to be regularly informed about the importance of cleaning their tank, making use of objects and products suitable for the removal of biofilm that forms there, thus ensuring the maintenance of good water quality to be consumed and used daily in rooms like the bathroom and kitchen.

Supply of quality water in sufficient quantity is essential to the prevention of several diseases related to watering. However, this process is only effective when there is monitoring of water quality so as to avoid potential risks to the health of consumers. Such monitoring exists and is performed by the Water-Treatment Plant, even up to the moment, it enters the houses. From that point on, though, water quality is the responsibility of the residents. The household water tank when it is properly installed and maintained in a hygienic and clean condition can minimize possible contamination of domestic water supplies, since no one is handling the water thus not allowing contamination through the introduction of objects and hands inside the container.

CONCLUSIONS

The quality of water supplied to households through a supply network and maintenance of recommended values of free residual chlorine in the tank home, explains the comforting results obtained during parasitological and bacteriological analysis of water samples from the public health standpoint. There is currently an increase concern over the development of individual actions directed at human health and disease prevention related to watering access and use. Therefore, health education programs are needed to guide the participation of the community in activities regarding environmental health with a view to promote a better quality of life.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the São Paulo Research Foundation-FAPESP, Brazil.

REFERENCES

- Prüss-Ustün A, Bos R, Gore F, Bartram J. Estimating the disease burden related to water, sanitation and hygiene. Safer water, better health: costs, benefits and sustainability of interventions to protect and promote health. Geneva Switzerland: World Health Organization; 2019.
- Jesus DS, Almeida RAS. Condições operacionais de reservatórios em sistemas de abastecimento de água indiretos: Estudo de caso em um Campus Universitário. *Águas Subterrâneas*. 2019; 33(1):2-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.14295/ras.v33i1.29504>
- Franca DT. A história do uso da água no Brasil: do descobrimento ao século XX. Brasília, DF: ANA; 2007.
- Völker S, Schreiber C, Kistemann T. Drinking water quality in household supply infrastructure a survey of the current situation in Germany. *Int J Hyg Environ Health*. 2010;213(3):204-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.04.005>

5. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro [homepage na Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017 [acesso em 2020 Jan 29]. Portaria de Consolidação nº 5, 28 de setembro 2017. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde [aproximadamente 463 telas]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/29/PRC-5-Portaria-de-Consolida-----o-n---5--de-28-de-setembro-de-2017.pdf>
6. Gwimbi P, George M, Ramphalile M. Bacterial contamination of drinking water sources in rural villages of Mohale Basin, Lesotho: exposures through neighbourhood sanitation and hygiene practices. *Environ Health Prev Med.* 2019;24(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12199-019-0790-z>
7. World Health Organization. Safer water, better health [Internet]. 2019 [acesso em 2020 Jan 29]. Disponível em: https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/safer-water-better-health/en/
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por amostra de domicílios: tabagismo 2008. Rio de Janeiro: IBGE; 2008.
9. American Public Health Association. Standard methods for the examination of water and wastewater, 21th ed. Washington (DC); 2017.
10. Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater [homepage na Internet]. 2018. [acesso em 2020 Jan 29]. 9221Mutiple-Tube Fermentation Technique for Member of the Coliform Group; [aproximadamente 2 telas]. Disponível em: <https://www.standardmethods.org/doi/10.2105/SMWW.2882.192>
11. Fundação Nacional de Saúde. Manual de controle da qualidade da água para técnicos que trabalham em ETAS. Brasília, DF; 2014.
12. Souza RR, Santos MMC. Caixa d'água limpa: uma alternativa para garantia de saúde pública. *Rev Saúde Meio Ambiente.* 2019;8(1):96-113.
13. Stout J, Tellinghuisen DJ, Wunder DB, Tatko CD, Rydbeck BV. Variations in sensitivity to chlorine in Ecuador and US consumers: implications for community water systems. *J Water Health.* 2019;17(3):428-41. <https://doi.org/10.2166/wh.2019.297>
14. Conceição FT, Cunha R, Sardinha DS, Souza ADG, Sinelli O. Hidrogeoquímica do Aquífero Guarani na área urbana de Ribeirão Preto (SP). *Geociências.* 2009;28(1):65-77.
15. Parashar C, Verma N, Dixit S, Shrivastava R. Multivariate analysis of drinking water quality parameters in Bhopal, India. *Environ Monit Assess.* 2008;140(1-3):119-22. DOI: 10.1007/s10661-007-9853-5
16. Nunes LGP, Oliveira MV, Souza AA, Lopes LF, Dias PCS, Nogueira GB, et al. Water quality comparison between a supply network and household reservoirs in one of the oldest cities in Brazil. *Int J Environ Health Res.* 2019;29(2):173-80.
17. Pickering AJ, Crider Y, Sultana S, Swarouth J, Goddard FG, Islam SA, et al. Effect of in-line drinking water chlorination at the point of collection on child diarrhoea in urban Bangladesh: a double-blind, cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;7(9):1247-56. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30315-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30315-8)
18. Oliveira, ADSS. Controle físico-químico e microbiológico da água de três creches da cidade de Itacoatiara-AM [Trabalho de conclusão de curso]. Itacoatiara: Universidade Federal do Amazonas; 2019.

Associação entre o consumo alimentar e o estado nutricional de crianças pré-escolares do município de Venâncio Aires - RS, Brasil

The association between food consumption and the nutritional state of preschool children from Venâncio Aires City - RS, Brazil

Vanessa Cristina de Moraes¹, Fernanda Scherer Adami¹, Patrícia Fassina¹

RESUMO

Introdução: Devido às alterações no padrão nutricional da população, o excesso de peso já acomete uma em cada três crianças pré-escolares no Brasil. **Objetivo:** Avaliar a associação entre o estado nutricional e o consumo alimentar dos pré-escolares das escolas municipais e particulares do município de Venâncio Aires, Vale do Rio Pardo, Rio Grande do Sul, Brasil. **Métodos:** Estudo de corte transversal, descritivo e quantitativo da avaliação antropométrica de peso e altura, bem como, do consumo alimentar utilizando o formulário de marcadores de consumo alimentar do sistema de vigilância alimentar e nutricional de 508 crianças, dois a seis anos incompletos; aplicado entre novembro e dezembro de 2018. **Resultados:** A maioria das crianças apresentou Eutrofia (67,9%; n = 345), seguida de risco de sobrepeso (16,3%; n = 83), conforme o Índice de Massa Corporal para a Idade (IMC/I) e elevado consumo de alimentos ultra processados, tais como, bebidas adoçadas (59,8%; n = 304), macarrão instantâneo, salgadinhos de pacote ou biscoitos salgados (47,2%; n = 240) e biscoitos recheados, doces ou guloseimas (57,7%; n = 293). Nestas crianças, constatou-se que não tomar café da manhã foi associado de forma significativa ao hábito de fazer refeições em frente à televisão, computadores e celulares (p = 0,014). O consumo de hambúrguer e/ou embutidos (p < 0,001), macarrão instantâneo, salgadinhos de pacote e biscoitos salgados (p = 0,036), bem como, de biscoito recheado, doces ou guloseimas (p = 0,030) apresentou associação significativa ao ato de realizar as refeições em frente à televisão, computadores e celulares. Entretanto, o estado nutricional das crianças não foi associado de forma significativa ao consumo de alimentos ultraprocessados (p ≥ 0,05). **Conclusão:** No município de Venâncio Aires, não houve associação significativa entre o consumo de alimentos ultra processados e o estado nutricional entre as crianças pré-escolares. Entretanto, o consumo de alimentos industrializados, como hambúrguer e/ou embutidos, macarrão instantâneo, salgadinhos de pacote e biscoitos salgados e recheados, bem como, doces ou guloseimas, foi associado significativamente ao hábito de ingerir refeições em frente à televisão, computadores e celulares.

Palavras-Chave: Criança; Sobrepeso; Obesidade.

ABSTRACT

Introduction: Due to some changes in the population's nutritional pattern; overweight already affects one in three preschool children in Brazil. **Objective:** To evaluate the association between nutritional status and food consumption of preschool children in municipal and private schools in the city of Venâncio Aires, Vale do Rio Pardo, Rio Grande do Sul, Brazil. **Methods:** Cross-sectional, descriptive and quantitative study of anthropometric assessment of weight and height, as well as, food intake using the food consumption markers form of the food and nutrition surveillance system of 508 children, two to six incomplete years, applied between November and December 2018. **Results:** Most children were eutrophic (67.9%; n = 345), followed by risk of overweight (16.3%; n = 83), according to the Body Mass Index for Age (BMI/I), and high consumption of highly processed foods, such as sweetened beverages (59.8%; n = 304), instant noodles, packaged snacks or salty cookies (47.2%; n = 240), and filled cookies, sweets, or candies (57.7%; n = 293). In these children, not having breakfast was significantly associated with the habit of eating meals in front of television, computers, and cell phones (p = 0.014). The consumption of hamburgers and/or sausages (p < 0.001), instant noodles, packaged snacks, and salty cookies (p = 0.036), as well, as filled cookies, sweets, or candies (p = 0.030) was significantly associated with eating meals in front of the television, computers, and cell phones. However, the nutritional status of children was not significantly associated with the consumption of ultra-processed foods (p ≥ 0.05). **Conclusion:** Significant association between the consumption of ultra-processed foods and the nutritional status among these children in Venâncio Aires city was observed. However, the consumption of processed foods, such as hamburgers and / or sausages, instant noodles, packaged snacks and savory and stuffed cookies, as well as sweets or candies was significantly associated with the habit of having meals in front of the television, computers and cell phones.

Keywords: Child; Overweight; Obesity.

Contribuição dos autores: VCM coleta, tabulação e redação do manuscrito. FSA delineamento do estudo. PF orientação do projeto, delineamento do estudo e elaboração do manuscrito.

Agradecimento: às EMElS de Venâncio Aires que contribuíram para a realização do estudo

Contato para correspondência:
Patrícia Fassina

E-mail:
patriciafassina@univates.br

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 03/07/2019
Aprovado: 08/04/2021



INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve grandes transformações econômicas e sociais no Brasil. Ocasionalmente mudanças no estilo de vida e resultaram em alterações no padrão nutricional e no perfil de adoecimento da população¹⁻². Em decorrência disso, os alimentos *in natura* ou minimamente processados foram substituídos pelo consumo de industrializados, levando a modificações nos hábitos alimentares, os quais se tornaram um dos grandes responsáveis pela epidemia global de obesidade, diabetes e outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Estas modificações vêm atingindo cada vez com mais frequência, crianças e adolescentes, além da população adulta e idosa³⁻⁴.

As modificações alimentares mencionadas impactam a redução da desnutrição, principalmente, em crianças, embora continue presente em grupos com alta vulnerabilidade social. Por outro lado, considerado um problema dos países de alta renda, o sobrepeso e a obesidade estão aumentando em países de baixa e média renda, assim como, o Brasil, particularmente em áreas urbanas⁵. Esta situação nutricional acomete uma em cada três crianças pré-escolares^{6,7}, chegando a um terço (34%) desta população no país. No mundo, em 2016, 41 milhões de crianças menores de cinco anos já estavam acima do peso ou obesas, atingindo ainda 340 milhões entre crianças e adolescentes com idade entre cinco e 19 anos neste mesmo período⁸. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é considerada um problema de saúde pública⁹.

A redução no consumo de alimentos industrializados mostra-se como uma alternativa para o desenvolvimento de uma alimentação saudável, conforme preconizado pelo Guia Alimentar para População Brasileira^{7,10}. Além disso, é de fundamental importância uma nutrição adequada, baseada no gasto energético total e no suprimento de nutrientes, permitindo o satisfatório crescimento e desenvolvimento das crianças, visto que o estado nutricional é caracterizado pela capacidade com que as necessidades fisiológicas são atendidas¹¹.

A fim de minimizar situações de risco de DCNT, a realização das avaliações antropométrica, nutricional e do consumo alimentar é de extrema importância, principalmente, na fase pré-escolar, pois os hábitos alimentares de um indivíduo são formados desde os primeiros anos de vida⁷. Para a avaliação antropométrica e do estado nutricional, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil adotou as curvas de crescimento da OMS 2006 e OMS 2007. Assim, o índice antropométrico de Índice de Massa Corporal (IMC) para idade (IMC/I) para menores de cinco anos¹² e maiores de cinco anos¹³ possibilita a identificação do excesso de peso entre as crianças, com a vantagem de ser utilizado em outras fases do curso da vida, enquanto o peso para estatura (P/E) para menores de cinco anos¹² também referente ao estado nutricional, expressa a harmonia entre as dimensões de massa corporal e estatura, sendo utilizado tanto para identificar o emagrecimento da criança como o excesso de peso¹⁴.

Para a avaliação do consumo alimentar o MS adotou o questionário de marcadores de consumo alimentar do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) que objetiva identificar padrões de alimentação e comportamento saudáveis ou não saudáveis¹⁵. Os padrões alimentares representam um instrumento complementar para avaliação do efeito da dieta na saúde. Essa proposta supera algumas limitações, como a incapacidade de detectar pequenos efeitos de nutrientes e dificuldades da avaliação de interações entre os nutrientes¹⁶. Para a obtenção de um diagnóstico precoce, estes são os métodos de investigação mais utilizados, por ter baixo custo, facilidade na realização, destreza na aplicação e padronização,

oportunizando o tratamento dietético e diminuindo a chance de doenças futuras¹⁷.

Sendo assim, o presente estudo objetivou avaliar a associação entre o estado nutricional e o consumo alimentar dos pré-escolares das escolas municipais e particulares do município de Venâncio Aires, Vale do Rio Pardo, Rio Grande do Sul (RS), Brasil.

MÉTODOS

O presente estudo apresenta caráter quantitativo e transversal, realizado em 12 escolas municipais e oito escolas particulares do município de Venâncio Aires, Vale do Rio Pardo, Rio Grande do Sul, Brasil. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Vale do Taquari UNIVATES e foi aprovado sob protocolo de número 2.929.721. A amostra foi composta por 508 crianças. Os critérios de inclusão adotados consideraram os alunos de ambos os sexos matriculados nas Escolas Municipais de Ensino Infantil (EMEI) e nas escolas infantis particulares com idade de dois até seis anos incompletos no período de fevereiro à dezembro de 2018; os pais ou responsáveis que aceitaram participar do estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão foram relacionados à desistência da pesquisa a qualquer momento; crianças que não estivessem presentes na data da avaliação antropométrica na escola. Também, que apresentassem algum membro engessado, patologia ou síndrome que impediriam a aferição do peso e/ou da estatura e aquelas cujos pais ou responsáveis não preencheram os instrumentos de coleta de dados ou os preencheram de forma incompleta.

Os dados para o desenvolvimento deste estudo foram baseados em avaliações antropométricas e aplicações do formulário de Marcadores de Consumo Alimentar Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN)¹⁵. Todos os participantes foram convidados a participar voluntariamente do estudo por meio do TCLE assinado pelos pais ou responsáveis e o Termo de Assentimento (TA) assinado pelas crianças. Entretanto, obteve-se 700 perdas por preenchimento incompleto dos formulários de consumo alimentar.

A avaliação antropométrica foi realizada na escola por meio da aferição do peso (em quilogramas, kg) e estatura (em centímetros, cm), sendo utilizada uma balança digital portátil da marca Plenna®, com graduação de 100g e capacidade máxima de 150kg. O participante ficou em posição ortostática, descalço e com o mínimo de roupa possível, posicionado no centro do equipamento. Para aferição da estatura foi utilizado estadiômetro portátil da marca Sanny Profissional®, com precisão de 0,1cm e extensão máxima de dois metros. Para tal, o participante permaneceu descalço, com a cabeça livre de adereços, ereto, com os braços estendidos ao longo do corpo, as pernas paralelas formando um ângulo reto com os pés e a cabeça erguida, olhando para um ponto fixo na altura dos olhos¹⁵.

A partir do peso e da altura foi calculado o IMC, sendo o estado nutricional avaliado em *escore-z*, de acordo com os pontos de corte das curvas de crescimento da OMS, conforme os índices de IMC/I e gênero para menores de cinco anos¹² e para maiores de cinco anos¹³ e de P/E gênero entre dois e cinco anos^{12,14}.

O formulário de Marcadores de Consumo Alimentar do SISVAN abrangeu a faixa etária de crianças com dois anos ou mais, contendo as seguintes variáveis: hábito de realizar as refeições em frente a aparelhos eletrônicos (TV, computador e/ou celular); refeições realizadas ao longo do dia (café da manhã, lanche da manhã, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia); e o consumo dos seguintes alimentos: feijão, frutas frescas, verduras e/ou legumes, hambúrguer e/ou embutidos, bebidas adoçadas, macarrão instantâneo, salgadinhos

de pacote ou biscoitos salgados e biscoito recheado, doces ou guloseimas; as respostas apresentavam (sim, não ou não sabe). O formulário foi respondido pelos pais e, juntamente, foi aplicado um questionário desenvolvido pelas próprias autoras contendo dados de sexo e idade das crianças. Sobre os pais: o seu estado civil, escolaridade e renda familiar.

Para a avaliação do consumo alimentar considerou-se como marcador saudável o consumo de frutas, verduras e feijão. Para a avaliação não saudável, o consumo de embutidos, bebidas adoçadas, macarrão instantâneo e biscoitos salgados, bem como, o consumo de doces, guloseimas e biscoitos recheados para a promoção da alimentação não adequada e saudável¹⁵.

O formulário do SISVAN e o questionário foram enviados pelas crianças e preenchido a domicílio pelos pais ou responsáveis. Para evitar possíveis vieses, o formulário proposto foi realizado com base nas últimas 24hs, nos dias referentes à semana (segunda a sexta), devido ao sábado e domingo serem dias atípicos em relação ao consumo de alimentos.

Os dados foram analisados utilizando-se estatística descritiva, o teste Exato de Fisher e odds ratio (OR). Os resultados foram considerados significativos a um nível de significância máximo de 5% ($p < 0,05$). Foi utilizado o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 22.0.

RESULTADOS

A maioria das crianças era do sexo feminino, com mais de quatro anos de idade e frequentava escolas municipais. O estado nutricional predominante foi de Eutrofia, segundo o IMC/I, bem como, em relação ao P/E; maior prevalência de risco de sobrepeso. Observou-se também que a maioria dos pais, eram casados ou em união estável com ensino médio completo e renda familiar de um até dois salários mínimos (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização das crianças de 2 a 6 anos incompletos (n = 508) matriculadas nas Escolas Municipais de Educação Infantil e nas escolas Infantis particulares do município de Venâncio Aires, Vale do Rio Pardo, Rio Grande do Sul, Brasil/2018.

Variável	Categoria	Nº casos (%)
Idade	< 3 anos	100 (19,7)
	3 a 4 anos	162 (31,9)
	> 4 anos	246 (48,4)
Sexo	Feminino	267 (52,6)
	Masculino	241 (47,4)
Escola	Particular	93 (18,3)
	Municipal	415 (81,7)
IMC/I	Magreza	1 (0,2)
	Eutrofia	345 (67,9)
	Risco de Sobrepeso	83 (16,3)
	Sobrepeso	45 (8,9)
	Obesidade	23 (4,5)
P/E	Obesidade grave	11 (2,2)
	Não se aplica	92 (18,1)
	Eutrofia	291 (57,3)
	Risco de sobrepeso	90 (17,7)
	Sobrepeso	23 (4,5)
Estado Civil dos pais	Obesidade	12 (2,4)
	Casado/União estável	374 (73,6)
Escolaridade dos pais	Divorciado/Viúvo/Solteiro	134 (26,4)
	Ensino Fundamental	51 (10,0)
	Ensino Médio	332 (65,4)
Renda Familiar	Ensino Superior	125 (24,6)
	<1 SM	73 (44,5)
	1 até 2 SM	225 (44,3)
	2 até 3 SM	116 (22,8)
	3 até 4 SM	55 (10,8)
> 4 SM	39 (7,7)	

Número (n°); Porcentagem (%); Índice de massa corporal para Idade (IMC/I); Peso para Estatura (P/E); Salário mínimo (SM).

Entre as crianças avaliadas, a maioria apresentava o hábito de realizar cinco refeições ao longo do dia, sendo elas café da manhã, lanche da manhã, almoço, lanche da tarde e jantar. Entretanto, consumiam alimentos como feijão, frutas frescas, verduras e legumes, bebidas adoçadas e biscoito recheado, doces ou guloseimas em frente à televisão, computador e/ou celular (Tabela Suplementar).

Conforme o estado nutricional de IMC/I, verificou-se associação significativa das crianças menores de três anos e de três a quatro anos com o risco de sobrepeso e das crianças com mais de quatro anos com a obesidade e obesidade grave ($p < 0,001$; Tabela 2).

Em relação ao hábito de realizar as refeições assistindo à televisão e/ou fazendo uso de computadores e/ou celulares, constatou-se que não tomar café da manhã foi significativamente associado ao hábito de fazer refeições em frente à televisão/computador/celular ($p = 0,014$; OR = 1,641). O consumo de hambúrguer e/ou embutidos ($p < 0,001$; OR = 1,347), macarrão instantâneo, salgadinhos de pacote e biscoitos salgados ($p = 0,036$, OR = 1,167), bem como, de biscoitos recheados, doces ou guloseimas ($p = 0,030$; OR = 1,102) apresentou associação significativa ao ato de realizar as refeições em frente à televisão/computador/celular (Tabela 3).

No que se refere às crianças matriculadas nas EMEIS e nas escolas infantis particulares, observou-se que o feijão foi significativamente mais consumido nas escolas municipais do que nas particulares ($p = 0,041$; OR = 1,135; Tabela Suplementar 2).

DISCUSSÃO

O presente estudo identificou prevalência de crianças do sexo feminino, maiores de quatro anos, em estado nutricional de Eutrofia quanto aos indicadores de IMC/I e P/E, seguidos de excesso de peso, incluindo desde crianças que apresentaram risco de sobrepeso até aquelas já em sobrepeso ou com algum grau de obesidade. Resultados semelhantes ao atual estudo foram encontrados por Zucco e Koglin¹⁸ ao avaliarem 540 crianças de zero a seis anos, com prevalência do sexo feminino, sendo a maioria eutrófica seguida de risco de sobrepeso, bem como, em sobrepeso ou com algum grau de obesidade. Outro estudo observou também resultados semelhantes em 76 escolares, com idades de três a seis anos, no qual verificou-se estado nutricional de Eutrofia na maioria dos casos, porém menor predomínio de sobrepeso e obesidade do que observado no presente estudo e prevalência do sexo masculino¹⁹. A mudança de estilo de vida quanto aos hábitos alimentares e de atividade física, somados aos fatores ambientais e sociais verificados em crianças nos últimos anos, têm impactado no perfil de saúde, o qual pode ser identificado pela diminuição dos casos de desnutrição e pelo aumento do excesso de peso e obesidade⁸.

Em comparação com a faixa etária e o estado nutricional das crianças, o atual estudo mostrou relação significativa do risco de sobrepeso nas crianças menores de três até quatro anos de idade e de obesidade nas crianças maiores de quatro anos. Achados semelhantes ao estudo de Soares et al²⁰ ao avaliarem a evolução do estado nutricional de 4.221 crianças de dois a 10 anos matriculados na rede municipal de ensino da cidade de Estrela/RS, no qual foi observada prevalência de risco de sobrepeso e presença de sobrepeso ou obesidade nas crianças com até cinco anos. O risco de sobrepeso em menores de três até quatro anos pode estar associado aos casos de obesidade em crianças maiores de quatro anos. Esse processo pode ser justificado pelo sedentarismo, maior disponibilidade de alimentos e acesso aos meios de comunicação que expõem propagandas de alimentos ultra processados, pois quando estimulados ao consumo ou consumidos sem limitação, podem causar aumento de peso²¹.

Tabela 2. Associação entre estado nutricional e a idade, forma do consumo e tipo de alimentos consumidos por crianças de 2 a 6 anos incompletos (n = 507), matriculadas nas escolas do município de Venâncio Aires, Vale do Rio Pardo, Rio Grande do Sul, Brasil/2018.

Variável	Categoria	Classificação do estado nutricional (IMC/I)										p
		Eutrofia		Risco de Sobrepeso		Sobrepeso		Obesidade		Obesidade grave		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Idade	< 3 anos	66	66,0	24	24,0	9	9,0	1	1,0	0	0,0	<0,001
	3 a 4 anos	112	69,6	36	22,4	10	6,2	3	1,9	0	0,0	
	> 4 anos	167	67,9	23	9,3	26	10,6	19	7,7	11	4,5	
Refeições / TV/ Comp./ Celular	Sim	191	67,3	45	15,8	26	9,2	15	5,3	7	2,5	0,582
	Não	153	69,2	37	16,7	19	8,6	8	3,6	4	1,8	
	Não sabe	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Café da manhã	Sim	306	67,7	73	16,2	42	9,3	20	4,4	11	2,4	0,754
	Não	39	70,9	10	18,2	3	5,5	3	5,5	0	0,0	
Lanche da manhã	Sim	214	68,6	50	16,0	28	9,0	15	4,8	5	1,6	0,839
	Não	131	67,2	33	16,9	17	8,7	8	4,1	6	3,1	
Almoço	Sim	343	68,1	83	16,5	45	8,9	23	4,6	10	2,0	0,126
	Não	2	66,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	33,3	
Lanche da tarde	Sim	300	68,6	70	16,0	38	8,7	20	4,6	9	2,1	0,885
	Não	45	64,3	13	18,6	7	10,0	3	4,3	2	2,9	
Jantar	Sim	335	68,4	80	16,3	41	8,4	23	4,7	11	2,2	0,295
	Não	10	58,8	3	17,6	4	23,5	0	0,0	0	0,0	
Ceia	Sim	32	64,0	9	18,0	4	8,0	4	8,0	1	2,0	0,693
	Não	313	68,5	74	16,2	41	9,0	19	4,2	10	2,2	
Feijão	Sim	279	68,2	67	16,4	33	8,1	19	4,6	11	2,7	0,258
	Não	65	68,4	14	14,7	12	12,6	4	4,2	0	0,0	
	Não sabe	1	33,3	2	66,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Frutas Frescas	Sim	284	68,6	66	15,9	36	8,7	19	4,6	9	2,2	0,965
	Não	60	65,2	17	18,5	9	9,8	4	4,3	2	2,2	
	Não sabe	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Verduras e/ ou legumes	Sim	230	67,1	53	15,5	35	10,2	15	4,4	10	2,9	0,53
	Não	108	69,7	29	18,7	9	5,8	8	5,2	1	0,6	
	Não sabe	7	77,8	1	11,1	1	11,1	0	0,0	0	0,0	
Hamb./ ou embutidos	Sim	125	67,6	29	15,7	15	8,1	10	5,4	6	3,2	0,832
	Não	218	68,1	54	16,9	30	9,4	13	4,1	5	1,6	
	Não sabe	2	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Bebidas adoçadas	Sim	206	68,0	52	17,2	25	8,3	13	4,3	7	2,3	0,713
	Não	138	68,3	31	15,3	19	9,4	10	5,0	4	2,0	
	Não sabe	1	50,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	
Macarrão inst., salg. pacote ou bisc. Salg.	Sim	169	70,7	37	15,5	21	8,8	9	3,8	3	1,3	0,731
	Não	171	65,0	46	17,5	24	9,1	14	5,3	8	3,0	
	Não sabe	5	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Bisc.recheado, doces ou gulos.	Sim	193	66,1	52	17,8	25	8,6	13	4,5	9	3,1	0,555
	Não	149	70,6	31	14,7	19	9,0	10	4,7	2	0,9	
	Não sabe	3	75,0	0	0,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0	

Teste de Associação Exato de Fisher. Número (n^o); Porcentagem (%); Televisão (TV); Computador (Comp); Hambúrguer (Hamb); Instantâneo (Inst); Salgadinhos (Salg); Biscoito (Bisc); Guloseimas (Gulos); Índice de massa corporal para Idade (IMC/I). OBS: foi extraída uma criança classificada com IMC/ de MAGREZA (Tabela 2), pois somente um caso é insuficiente para as comparações neste teste estatístico, resultando sempre em n = 507.

Ainda, tem-se identificado associação entre sobrepeso e obesidade infantil ao hábito de assistir televisão e uso de celular no momento das refeições²². O público infantil sofre influências comerciais e tecnológicas; fator que estimula o consumo de alimentos ultra processados ricos em densidade calórica e pobres em nutrientes. Isto reflete no comportamento alimentar, diminuindo a qualidade nutricional e reduzindo o consumo de frutas e vegetais, impactando na crescente prevalência de sobrepeso e obesidade infantil^{23,24}. Crianças que assistem televisão com imagens de produtos industrializados mostram preferência por alimentos ricos em sódio, do tipo salgadinhos; imediatamente após a exibição, especialmente, os alimentos que ficam mais tempo em exposição, aumentando assim o risco de desenvolver excesso de peso²⁵. Em vista disso, destaca-se

que ainda se faz necessário a consolidação da regulamentação do *marketing* de alimentos pouco nutritivos direcionados ao público infantil no Brasil, além de estratégias para auxiliar os pais a reduzirem os efeitos da TV sobre os hábitos de seus filhos²⁶.

No presente estudo, ao avaliar a associação do consumo alimentar com o hábito de assistir televisão e usar o computador ou celular no momento das refeições, foi possível identificar que a maioria das crianças realizava as refeições concomitante à utilização de aparelhos eletrônicos. Foi significativo o consumo de hambúrguer e/ou embutidos, macarrão instantâneo/ salgadinhos de pacote/ biscoitos salgados e biscoitos recheados, doces ou guloseimas entre aquelas que não realizavam o café da manhã. De forma semelhante, outro

Tabela 3. Associação entre o hábito de fazer as refeições em frente à televisão/computador/celular e as refeições e tipo de alimentos consumidos por crianças de 2 a 6 anos incompletos (n = 506) matriculadas nas escolas do município de Venâncio Aires, Vale do Rio Pardo, Rio Grande do Sul, Brasil/2018.

Variável	Categorias	Refeições / TV / Computador / Celular				p
		Sim n	%	Não n	%	
Almoço	Sim	283	99,3	220	99,5	1,000
	Não	2	0,7	1	0,5	
Café da manhã	Sim	246	86,3	206	93,2	0,014
	Não	39	13,7	15	6,8	
Lanche da manhã	Sim	165	57,9	145	65,6	0,081
	Não	120	42,1	76	34,4	
Lanche da tarde	Sim	240	84,2	196	88,7	0,156
	Não	45	15,8	25	11,3	
Jantar	Sim	275	96,5	214	96,8	1,000
	Não	10	3,5	7	3,2	
Ceia	Sim	33	11,6	16	7,2	0,129
	Não	252	88,4	205	92,8	
Feijão	Sim	228	80,0	181	81,9	0,394
	Não	54	18,9	40	18,1	
	Não sabe	3	1,1	-	-	
Frutas Frescas	Sim	225	78,9	188	85,1	0,116
	Não	59	20,7	33	14,9	
	Não sabe	1	0,4	-	-	
Verduras e/ ou legumes	Sim	185	64,9	157	71,0	0,069
	Não	97	34,0	58	26,2	
	Não sabe	3	1,1	6	2,7	
Hambúrguer e/ ou embutidos	Sim	125	43,9	60	27,1	<0,001
	Não	160	56,1	159	71,9	
	Não sabe	-	-	2	0,9	
Bebidas adoçadas	Sim	180	63,2	124	56,1	0,200
	Não	104	36,5	96	43,4	
	Não sabe	1	0,4	1	0,5	
Macarrão inst., salg.de pacote ou biscoitos salgados	Sim	147	51,6	93	42,1	0,036
	Não	137	48,1	124	56,1	
	Não sabe	1	0,4	4	1,8	
Biscoito recheado, doces ou guloseimas	Sim	173	60,7	120	54,3	0,030
	Não	112	39,3	97	43,9	
	Não sabe	-	-	4	1,8	

Teste de Associação Exato de Fisher. Número (n^o): Porcentagem (%); Televisão (TV); Instantâneo (Inst); Salgadinhos (Salg). OBS: para esta análise estatística foram extraídas duas crianças classificadas como "Não sabe" referente à variável "Refeições / TV / Computador / Celular", as quais impactaram nas somas de todas as variáveis da tabela (Tabela 3), resultando sempre em n = 506.

estudo evidenciou o hábito de refeições em frente à televisão ao avaliarem os fatores associados à alimentação entre crianças maiores de um ano matriculadas em creches públicas em Montes Claros, Minas Gerais, Brasil²⁷. Hábitos similares de consumo de guloseimas, assistindo televisão também foram observados em 115 crianças com idade de um a cinco anos²⁸, corroborando o presente estudo.

As mudanças nos hábitos alimentares das crianças, como redução do consumo de frutas e verduras e aumento no consumo de alimentos industrializados, relacionadas ao hábito de se alimentar em frente a dispositivos eletrônicos, fazem com que elas não pratiquem outras atividades ou brincadeiras entre amigos. Em decorrência, ocorre a indução a hábitos sedentários e, como consequência, resultados vêm sendo revelados pelo aparecimento de doenças, como obesidade e DCNT, dentre elas, diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemias e doenças cardiovasculares que, antes eram vistas, em sua maioria, na população adulta²⁹.

Quando analisado o consumo alimentar, verificou-se, no atual estudo, que a maioria das crianças fazia consumo de feijão, frutas frescas e verduras e/ou legumes. Diferente do estudo de Chaffee³⁰ com 388 pré-escolares de até três anos de idade que não chegaram a consumir uma porção diária de frutas e legumes. Diferindo também do estudo de Gomes³¹ com 57 crianças de dois a três anos de uma escola municipal que faziam baixa ingestão de *in naturas* e alto

consumo de alimentos ultraprocessados, como iogurte de frutas, suco artificial em pó e achocolatado, corroborando neste quesito com o presente estudo. Já no estudo de Lacerda et al³² com 109 crianças pré-escolares com dois anos ou mais; o feijão também foi o alimento mais consumido, ao passo que houve maior consumo de bebidas adoçadas, seguido de biscoitos recheados, doces e guloseimas, semelhante ao observado no atual estudo.

As escolhas alimentares nutricionalmente inadequadas promovem o excesso de peso e de comorbidades a elas associadas, sendo preocupante esse impacto na saúde física e psicológica das crianças, que estarão mais propensas a desenvolver DCNT e doenças cardiovasculares³³. Para uma alimentação saudável, deve-se diminuir o consumo de alimentos processados e ultraprocessados e favorecer o aumento de *in naturas* e minimamente processados, respeitando a identidade cultural alimentar das comunidades³⁴. A escola juntamente com a família, os educadores e os funcionários são considerados interferentes na vida das crianças, pois favorecem o desenvolvimento de ações sustentáveis que promovam a saúde, como por exemplo, o exercício da alimentação saudável e consciente, hoje e no futuro.³⁵

Em relação à comparação do consumo alimentar entre as EMEIs e as escolas particulares, o presente estudo identificou que as crianças matriculadas nas EMEIs consumiram mais feijão do que nas escolas particulares. Resultado semelhante ao observado por Zveibrücker e Miraglia³⁶ em pré-escolares de dois a cinco anos de EMEIs do Município de Nova Santa Rita/RS. Entretanto, diferente do estudo de Cunha³⁷ com 41 crianças entre dois e cinco anos, quando obteve baixo consumo de feijão nas EMEIs e maior preferência de alimentos industrializados, como refrigerantes, salgadinhos de pacote e biscoitos recheados. A menor frequência de consumo de feijão nas escolas particulares pode ter ocorrido devido à verba ser proveniente de prévio pagamento por parte dos pais ou responsáveis, acrescida na taxa de mensalidade, sendo que a escolha do cardápio fica a critério da própria instituição e que ainda conta com a presença de lanchonetes³⁸.

Ainda, a oferta de feijão pode ter sido maior no cardápio padrão das EMEIs do presente estudo por ser elaborado pela nutricionista da prefeitura do município, o qual é voltado para as preferências regionais, respeitando também os hábitos culturais. Assim, a oferta de arroz com feijão, consiste em alimentos básicos do nosso dia-a-dia, que atende ao baixo custo e que é essencial para estabelecer hábitos alimentares saudáveis, sendo também os preferidos pelas crianças. Além disso, as combinações de alimentos de origem vegetal complementam-se do ponto de vista nutricional, quando se misturam cereais com leguminosas³⁹.

O estudo apresentou como limitação o uso do método de marcadores de consumo alimentar de 24 horas. Este método pode não refletir a ingestão habitual da criança e, ao preencherem o formulário em casa, os responsáveis podem ter apresentado alguma dificuldade de entendimento.

CONCLUSÃO

No município de Venâncio Aires, não houve associação significativa entre o consumo de alimentos ultraprocessados e o estado nutricional das crianças. Entretanto, o consumo de alimentos industrializados, como hambúrguer e/ou embutidos, macarrão instantâneo, salgadinhos de pacote e biscoitos salgados e recheados, bem como, doces ou guloseimas, foi associado significativamente ao hábito de se fazer as refeições em frente à televisão, computadores e celulares. É necessária a investigação sobre o impacto da mudança do perfil alimentar e nutricional para a saúde das crianças; sobretudo de ações

de conscientização e educação nutricional, promovendo melhorias nas condições nutricionais.

REFERÊNCIAS

- Sperandio N, Rodrigues CT, Franceschini SCC, Priore SE. Impacto do Programa Bolsa Família no consumo de alimentos: estudo comparativo das regiões Sudeste e Nordeste do Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2021 08 05];22(6):1771-80. DOI: 10.1590/1413-81232017226.25852016
- Kamopp EVN, Vaz JS, Schafer AA, Muniz LC, Souza RLV, Santos I, et al. Food consumption of children younger than 6 years according to the degree of food processing. *J Ped (Rio J)* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2021 08 05];93(1):70-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.04.007>
- Souza NP, Lira PIC, Fontbonne A, Pinto FCL, Cesse EAP. A (des)nutrição e o novo padrão epidemiológico em um contexto de desenvolvimento e desigualdades. *Ciênc Saúde Coletiva* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2021 08 05];22(7):2257-66. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017227.03042017>
- Wagner RI, Molz P, Pereira CS. Consumo de alimentos processados e ultraprocessados por escolares de arroio do tigre, RS. *Rev Bras Educ Saúde* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2021 08 05];7(3):90-4. <https://doi.org/10.18378/rebes.v7i3.4787>
- World Health Organization [homepage na Internet]. Geneva: WHO; 2021 [acesso em 2021 08 05]. Obesity and overweight; [aproximadamente 6 telas]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Pedraza DF, Silva FA, Melo NLS, Araujo EMN, Sousa CPC. Estado nutricional e hábitos alimentares de escolares de Campina Grande, Paraíba, Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2021 08 05];22(2):469-77. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017222.26252015>
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira. 2. ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014.
- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. 2021 [acesso em 2021 08 05]. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Guedes VC, Alves MK. Prevalência e fatores de risco para excesso de peso em funcionários dos turnos vespertino e noturno de um hospital da serra gaúcha. *RNONE* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2021 08 05];11(66):420-7.
- Louzada MLC, Maritns APB, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro RM, et al. Impacto de alimentos ultra processados sobre o teor de micronutrientes da dieta no Brasil. *Rev Saúde Pública* [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2021 08 05];49:45. DOI: 10.1590/S0034-8910.2015049006211
- Rodrigues JP, Pereira E dos S, Moura MRP, Pereira Neta MHM, Rodrigues SR, Silva ABB. Nutritional status and the effects of health education for pre-school children: a literature integrative review. *Rev Enferm UFPI* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2021 08 05];5(2):53-9. <https://doi.org/10.26694/reufpi.v5i2.3833>
- World Health Organization [homepage na Internet]. Geneva: WHO; 2021 [acesso em 2021 08 05]. Child Growth Standards 0-5 years; [aproximadamente 8 telas]. Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/en/>
- World Health Organization. Geneva: WHO; 2021 [acesso em 2021 08 05]. Growth reference 5-19 years; [aproximadamente 3 telas]. Disponível em: <http://www.who.int/growthref/en/>
- Ministério da Saúde. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para avaliação de marcadores de consumo alimentar na atenção básica. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015.
- Carvalho CA, Fossé PCA, Nobre LN, Priore SE, Franceschini SCC. Metodologias de identificação de padrões alimentares a posteriori em crianças brasileiras: revisão sistemática. *Rev Ciência Saúde Coletiva* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2021 08 05];21(1):143-54. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015211.18962014>
- Alves MN, Muniz LC, Vieira MFA. Consumo alimentar entre crianças de dois a cinco anos de idade: pesquisa nacional de demografia e saúde (PNDS), 2006. *Rev Ciência Saúde Coletiva* [periódico na Internet]. 2013 [acesso em 2021 08 05];18(11):3369-77. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013001100026>
- Zucco C, Koglin G. Avaliação do perfil nutricional de crianças matriculadas nas escolas de educação infantil do município de Sapucaia do Sul. *Rev CIPPUS* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2021 08 05];6(1):15-24. <http://dx.doi.org/10.18316/cippus.v6i1.4194>
- Santos LSF, Silva SCM, Ramos EMLS. Perfil nutricional de crianças de uma escola em Belém, PA. *Rev Atenção Saúde* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2021 08 05];15(51):69-74. <https://doi.org/10.13037/ras.vol15n51.4279>
- Soares IL, Bosco SMD, Strack MH, Adami FS. Evolução do estado nutricional de crianças. *Rev Uningá* [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2021 08 05];44(1):31-6.
- Borges GR, Mendes RCD, Moreira DOS. Estado nutricional de pré-escolares de escolas públicas e particulares de Dourados/MS. *Interbio* [periódico na Internet]. 2013 [acesso em 2021 08 05];7(2):67-78.
- Brogno J, Ceretta LB, Soratto J, Tomasi CD, Ribeiro RSV. Relação entre estado nutricional e conhecimento sobre alimentação adequada e saudável de escolares. *Rev Bras Qual Vida* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2021 08 05];10(2):1-13. DOI: 10.3895/rbqv.v10n2.7966
- Harris JL, Kalnova SS. Food and beverage TV advertising to young children: measuring exposure and potential impact. *Appetite* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2021 08 05];123:49-55. doi: 10.1016/j.appet.2017.11.110
- Falbe J, Willett WC, Rosner B, Gortmaker SL, Sonneville KR, Field AE. Longitudinal relations of television, electronic games, and digital versatile discs with changes in diet in adolescents. *Am J Clin Nutr* [periódico na Internet]. 2014 [acesso em 2021 08 05];100(4):1173-81. doi: 10.3945/ajcn.114.088500
- Brown CL, Matherne CE, Bulik CM, Howard JB, Ravanbakht SN, Skinner AC, et al. Influence of product placement in children's movies on children's snack choices. *Appetite* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2021 08 05];114(1):118-24. doi: 10.1016/j.appet.2017.03.022
- Rodrigues VM, Fiates GMR. Hábitos alimentares e comportamento de consumo infantil: influência da renda familiar e do hábito de assistir à televisão. *Rev Nutr* [periódico na Internet]. 2012 [acesso em 2021 08 05];25(3):353-62. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732012000300005>
- Silveira GLL, Neves LF, Pinho L. Fatores associados à alimentação entre crianças atendidas em instituições públicas de educação infantil: estudo transversal, Montes Claros, MG. *Rev Assoc Bras Nutr* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2021 08 05];8(2):20-6.
- Melo KM, Cruz ACP, Brito MFSF, Pinho L. Influência do comportamento dos pais durante a refeição e no excesso de peso na infância. *Esc Anna Nery* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2021 08 05];21(4):e20170102. DOI: 10.1590/2177-9465-EAN-2017-0102
- Silva AC, Monteiro CC, Filgueira EG. Estudo da prevalência de transtornos alimentares e obesidade em crianças brasileiras. *Vita e Sanitas* [periódico na Internet]. 2014 [acesso em 2021 08 05];8(1):81-99.
- Chaffee BW. Early life factors among the many influences of child fruit and vegetable consumption. *J Pediatr (Rio J)* [periódico na Internet]. 2014 [acesso em 2021 08 05];90(5):437-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.06.001>
- Gomes EC, Soares de Abreu N, Bernera Ramalho J, Freitas Couto S. Consumo de alimentos ultraprocessados por pré-escolares de uma escola da rede municipal de ensino de Itaquí-RS. In: Anais do 8º Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão [evento na Internet]. 2016; Uruguai: UNIPAMPA; 2016 [acesso em 2021 08 05]. Disponível em: <https://periodicos.unipampa.edu.br/index.php/SIEPE/article/view/90726>
- Lacerda PS, Taques N, Vieira DG, Bennema GD, Brecaio MK, Saldan PC. Consumo alimentar e estado nutricional de crianças e adolescentes atendidos em centro de recuperação nutricional de Guarapuava-PR. *Interagir* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2021 08 05];25:32-46. DOI: 10.12957/interag.2018.31576
- Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care* [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2021 08 05];4(2):187-92. doi: 10.4103/2249-4863.154628
- Morais IT. Alimentação saudável e sustentável na escola de educação infantil céu de Brasília [trabalho de conclusão de curso na Internet]. Planaltina: Universidade de Brasília. Faculdade de Planaltina; 2017 [acesso em 2021 08 05]. Disponível em: https://bdm.unb.br/bitstream/10483/19597/1/2017_IsadoraTeixeiraMorais.pdf
- Teixeira ALS. A relação do cuidar e educar através da alimentação saudável na educação infantil [monografia na Internet]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2015 [acesso em 2021 08 05]. Disponível em: <http://monografias.ufrn.br/handle/123456789/2065>
- Zweibrücker FP, Miraglia F. Avaliação do consumo alimentar de pré-escolares frequentadores de EMELs no Município de Nova Santa Rita, RS. *Rev CIPPUS* [periódico na Internet]. 2012 [acesso em 2021 08 05];1(1):63-77. DOI: <http://dx.doi.org/10.18316/cippus.v1i1.327>
- Cunha NS. Alimentação e estado nutricional de pré-escolares [trabalho de conclusão de curso na Internet]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; 2013 [acesso em 2021 08 05]. Disponível em <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/78467/000899770.pdf?sequence=1>
- Cruz ACS, Paiva SM, Xavier SAS, Quintão DF. Estudo comparativo da qualidade do lanche e prática de atividade física de escolares de escolas públicas e particulares de Ipatinga (MG). *Rev Cientif Faminas* [periódico na Internet]. 2014 [acesso em 2021 08 05];10(1):71-90.
- Secretaria da Educação. Departamento Pedagógico. Assessoria de Apoio à Alimentação Escolar. Cadernos de Alimentação Escolar – Vol. I – Operacionalização [monografia na Internet]. Porto Alegre: SEDUC/DP/AAAE; 2012 [acesso em 2021 08 05]. Disponível em: <https://docplayer.com.br/4139399-Cadernos-de-alimentacao-escolar-i-operacionalizacao.html>

Posicionamento na rede tem efeitos benéficos em neonatos pré-termo internados em unidade de terapia intensiva

The beneficial effects of the hammock positioning on preterm newborn infants admitted to the neonatal intensive care unit

Débora Melo Mazzo¹, Juliana Carvalho Schleder¹, Fabiana Bucholdz Teixeira Alves²

RESUMO

Introdução: Neonatos pré-termo (NPT) internados sob cuidados intensivos estão expostos a diversos fatores que acarretam excesso de estímulo levando ao estresse. O posicionamento adequado pode minimizar os efeitos deletérios nestes pacientes. **Objetivo:** Analisar os efeitos do posicionamento na rede de NPT sobre os sinais vitais e o nível de dor. **Métodos:** Estudo retrospectivo de caráter descritivo realizado no Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais – Ponta Grossa/PR, utilizando dados referentes ao período de outubro de 2014 e novembro de 2015. Foram incluídos dados, provenientes de uma tabela de controle utilizada pelos fisioterapeutas do setor para acompanhar os sinais vitais e a presença de dor pela escala *Neonatal Infant Pain Scale* nos neonatos pré-termo posicionados NA rede, de 20 Neonatos pré-termo internados na unidade de terapia intensiva neonatal. Esses dados eram coletados imediatamente antes ao posicionamento e 30 min após. Foram analisadas frequência cardíaca (FC) e respiratória (FR), saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e dor antes e após o posicionamento na rede. **Resultado:** Houve redução significativa das frequências, cardíaca FC antes 160 (18,6)bpm e após 142,7(11,9)bpm(p<0,001), e respiratória antes 46,2(8,5)ipm e após 42,7(7,9)ipm (p<0,05), e do nível de dor, antes 1 (0-2,5) ponto e, após, 0 (0-0) ponto (p<0,001), e aumentada SpO₂ 96,98% (2,08) e após o posicionamento 98,56% (1,04) (p<0,001). **Conclusão:** O posicionamento em rede reduz a frequência cardíaca e frequência respiratória, e o nível de dor, e aumenta a SpO₂, portanto, é um posicionamento indicado para neonatos pré-termo.

Palavras-Chave: Recém-Nascido; Recém-Nascido Prematuro; Posicionamento do Paciente; Modalidades de Fisioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Preterm newborn infants (PTNB) admitted to neonatal intensive care are exposed to several factors that lead to excessive stimulation leading to stress. Proper positioning can minimize harmful effects in these patients. **Objective:** To analyze the effects of the hammock positioning on the vital signs and pain level of PTNB. **Methods:** This was a retrospective, descriptive study carried out at the Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais, in the city of Ponta Grossa, Paraná State, using data collected from October 2014 to November 2015. Data were included from a control spreadsheet used by physiotherapists, the Neonatal Infant Pain Scale, to monitor vital signs and pain, of preterm newborn infants positioned in a hammock. We studied 20 preterm newborns infants admitted to the neonatal intensive care unit. Data was collected just before and 30 min after hammock positioning. Heart rate (HR) and respiratory rate (RR), peripheral oxygen saturation, and pain were analyzed before and after hammock positioning. There was a significant reduction in heart rate, 160 (18.6) bpm and after 142.7 (11.9) bpm (p < 0.001), and respiratory rate before 46.2 (8.5) ipm and after 42.7 (7.9) ipm (p < 0.05), and pain level before 1 (0-2.5) points and after 0 (0-0) point (p < 0.001), and increased saturation peripheral oxygen 96.98% (2.08) and after positioning 98.56% (1.04) (p < 0.001). **Conclusion:** Hammock positioning reduces heart rate, respiratory rate, and pain level and increases peripheral oxygen saturation. Therefore, it is an ideal positioning for PTNB.

Keywords: Infant; Newborn; Infant; Premature; Patient Positioning; Physical Therapy Modalities.

Contribuição dos autores:

DMM coleta e tabulação dos dados, elaboração do manuscrito.

JCS análise e discussão dos achados, elaboração do manuscrito.

FBTA delineamento e orientação do projeto, revisão final.

Contato para correspondência:

Débora Melo Mazzo

E-mail:

deborammazzo@gmail.com

Conflito de interesses:

Não

Financiamento:

Recursos próprios

Recebido:

05/01/2020

Aprovado:

21/06/2021



INTRODUÇÃO

Neonatos pré-termo (NPT) internados na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), estão expostos a diversos fatores que acarretam excesso de estímulo levando ao estresse, como procedimentos dolorosos, forte luminosidade, ruídos, interrupção do ciclo de sono em virtude das constantes manipulações e, até mesmo, a separação da mãe¹. Em função da imaturidade

fisiológica e neurológica para interagir com o meio, a exposição a esses fatores estressores, desencadeia mecanismos compensatórios para manter suas funções podendo, até mesmo, ocasionar diversas complicações, como alterações cardiorrespiratórias e infecções²⁻³.

Neste contexto, o posicionamento de NPTs tem grande importância, pois em decorrência do parto prematuro, ficam desprovidos da

proteção e contenção do útero materno e, a ausência dessa contenção, influencia no desenvolvimento de uma postura hipotônica extensora impactando seu desenvolvimento, inibindo a autorregulação e facilitando situações de estresse⁴. Logo, o posicionamento deve ser feito de forma que minimize o gasto energético, aumente o conforto e favoreça o desenvolvimento neuromotor, por meio do equilíbrio entre a flexão e extensão e das atividades na linha média⁵. Acredita-se que o posicionamento em rede, traz para o NPT uma sensação próxima àquela de estar no útero materno, gerando dessa forma, um posicionamento adequado culminando com a melhor organização do NPT⁶⁻⁷.

Apesar de existirem poucas evidências científicas, o uso da rede nas incubadoras tem sido prática frequente em muitas UTINs, porém seus efeitos sobre NPTs ainda não estão totalmente elucidados. Assim, justificam-se maiores estudos sobre essa temática afim de que sejam sanadas possíveis dúvidas em relação aos benefícios, seus efeitos fisiológicos e segurança da prática. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi analisar os efeitos do posicionamento em rede no neonato pré-termo, sobre os sinais vitais e o nível de dor.

MÉTODOS

Este estudo retrospectivo, transversal de caráter descritivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o parecer nº 1.741.131, foi realizado na UTIN do Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais, situado no município de Ponta Grossa-PR. Os critérios de inclusão adotados foram prontuários de NPTs de até 37 semanas de idade gestacional, internados na UTIN, que receberam terapia em rede no período entre outubro de 2014 e novembro de 2015. Os critérios de exclusão eram instabilidade hemodinâmica, dieta contínua, refluxo gastroesofágico, mal formações, hemorragia periventricular, pós-operatório imediato, fototerapia e manipulação mínima, uso de surfactante com menos que 72h, uso de ventilação mecânica ou oxigenoterapia.

Para esta pesquisa foram utilizados os sinais vitais e a presença de dor antes do posicionamento em rede, com o NPT tranquilo em posicionamento padrão na incubadora. A coleta desses dados antes e após são realizadas rotineiramente como um controle da fisioterapia, não sendo realizadas coletas sequenciais após 30min. A rede, fabricada com tecido de algodão, era fixada acima da incubadora transpassando a corda pelas aberturas laterais. O posicionamento do NPT na rede era feito colocando um tecido entre a cervical e a cintura escapular, a fim de impedir a hiperflexão e hiperextensão de cervical que poderiam interferir na ventilação. A Figura 1 apresenta o NPT posicionado na rede.



Figura 1. Neonato prematuro posicionado em rede. Ponta Grossa/PR, 2015

As variáveis analisadas foram, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e presença de dor quantificada através da escala *Neonatal Infant Pain Scale* (NIPS). A monitorização da FC e SpO₂ foram feitas pelos monitores multiparamétricos DX 2022[®] (Dixtal, Brazil) e Spectrum[®] (Datascope, Estados Unidos), com o sensor posicionado na face externa de um dos pés. A FR era determinada com inspeção visual das incursões por minuto (ipm), bem como a NIPS que também era avaliada pelo fisioterapeuta.

A NIPS é uma escala que avalia a dor do NPT por meio de cinco parâmetros comportamentais e um fisiológico, sendo eles: expressão facial, presença de choro, respiração, o padrão dos membros inferiores e superiores e o nível de consciência. O avaliador observa o comportamento do neonato e atribui uma pontuação, de zero a dois pontos para cada item, conforme o achado e ao final realiza a somatória. A pontuação final a ser atribuída é: zero = sem dor; um a dois pontos = dor fraca; três a cinco pontos = dor moderada; seis a sete pontos = dor forte⁸.

Após análise da distribuição dos dados da amostra, foi verificada a normalidade das variáveis quantitativas contínuas (FC, FR, SpO₂ e Dor), com o auxílio do teste de Shapiro-Wilk. Foram utilizadas distribuição de frequências, média e desvio padrão para variáveis que seguiram a distribuição gaussiana (FC, FR e SpO₂), e mediana e quartis para as que não seguiram (dor pela escala NIPS). Quanto à estatística inferencial, para os dados que seguiram a distribuição normal foi utilizado o teste t de Student para dados pareados e, para análise da variável dor, foi utilizado o teste de Wilcoxon, já que estes dados não seguiram a distribuição normal. Em relação aos dados de caracterização da amostra, foram distribuídos em frequências absolutas e relativas os de natureza qualitativa (tipo de parto e diagnóstico clínico), e os de natureza quantitativa (idade gestacional e peso ao nascer) em medidas de tendência central e dispersão. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% em um intervalo de confiança de 95% e o software utilizado foi o GraphPad Prism[®] versão 6 para Windows (GraphPad Software, San Diego Califórnia EUA).

RESULTADOS

Dados de 20 NPT foram incluídos neste estudo, sendo em sua maioria pré-termos moderados, nascidos de parto normal, e apresentando diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório (SDR). Foram analisados 70 posicionamentos na rede, podendo ou não repetir o paciente, com média de três posicionamentos para cada NPT. O tempo de posicionamento variou conforme a tolerância do NPT ou se era necessário algum cuidado de rotina, permanecendo no mínimo 45min e no máximo duas horas em rede. Quatro dados de posicionamento foram em consequência da instabilidade hemodinâmica e três por estarem sob o uso de ventilação mecânica ou oxigenoterapia. Nenhum evento adverso foi registrado. As características dos NPT da amostra estão descritas na Tabela 1.

Antes do posicionamento em rede, a média de FC foi de 160 (18,6) batimentos por minuto (bpm) e após foi de 142,7(11,9)bpm. Houve uma redução considerável do número de batimentos por minutos após os 30 minutos de posicionamento em rede, com diferença estatisticamente significativa com um valor de $p < 0,001$. A média da FR encontrada antes do posicionamento em rede foi 46,2(8,5) incursões por minuto (ipm) e após 42,7(7,9)ipm, na comparação também demonstrou redução significativa com $p < 0,05$.

Em relação à SpO₂, a média encontrada antes do posicionamento na rede, foi de 96,98% (2,08) e, após o posicionamento, 98,5% (1,04), com um valor estatisticamente significativo de $p < 0,001$. A SpO₂ mais

Tabela 1. Características dos NPT incluídos no estudo. Ponta Grossa/PR, 2015.

Variável (n=20)		
Tipo de parto	Frequência (n%)	
Cesária	8 (40%)	
Normal	11(55%)	
Não informado	1(5%)	
Diagnóstico clínico		
Prematuridade	7 (35%)	
Prematuridade + SDR	11(55%)	
Prematuridade + SAM	1(5%)	
Prematuridade + BP	1(5%)	
	Média(dp)	Mínimo e máximo
Idade gestacional (semanas)	32,25 (2,07)	28 – 36
Peso ao nascer (g)	1.690 (277,56)	1.255 – 2.320

SDR – Síndrome do desconforto respiratório. SAM – Síndrome de aspiração de mecônio. BP – Baixo peso.dp – desvio padrão.

baixa encontrada antes do posicionamento, foi de 85% e, a menor, após os 30 min na rede, foi 94%.

Houve uma redução importante nos níveis de dor pela escala NIPS, apresentando um valor $p < 0,001$. A mediana inicial era de 1 (0-2,5) pontos e após 0 (0-0) ponto. Tendo a pontuação máxima na escala NIPS antes do posicionamento um valor de 4 pontos, e após um valor máximo de 1 ponto. A Figura 2 apresenta os gráficos relativos a cada uma das variáveis analisadas.

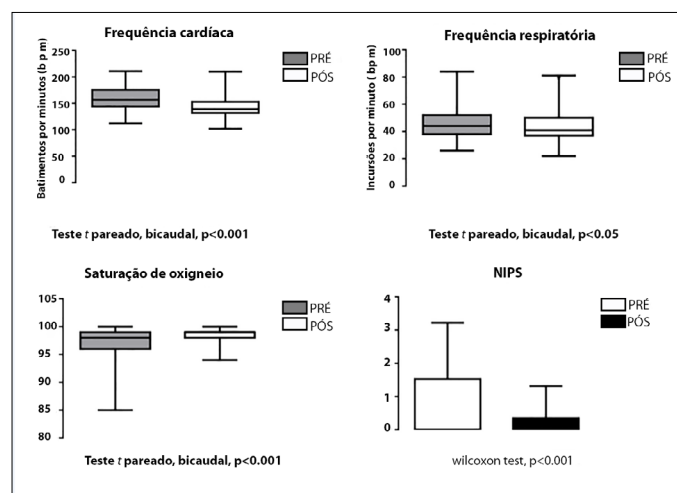


Figura 2. Frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação periférica de oxigênio e valores da escala de dor Neonatal InfantPainScale antes e após 30 min de posicionamento em rede. Ponta Grossa/PR, 2015.

DISCUSSÃO

Os NPTs têm o organismo adaptado, de acordo com seu estágio de desenvolvimento e o ambiente uterino. Desta forma, sua reação a uma situação desconfortável fica prejudicada sobrecarregando suas estratégias de organização, não sendo possível a autorregulação. Comportamentos bem regulados podem ser observados por meio da estabilidade da temperatura, da coloração da pele, da FC, FR e saturação de oxigênio³.

A FC de neonatos tem uma grande variabilidade de acordo com sua faixa etária, sendo a FC média de um neonato, entre a primeira e a terceira semanas de vida, de 129bpm⁹. No presente estudo antes do posicionamento na rede os NPT apresentaram-se taquicárdicos (Figura 1). Após 30 min, houve redução de 17,3 bpm, aproximando-se mais da FC ideal para a faixa etária.

A FR ideal para neonatos está entre 30 e 50 ipm¹⁰. A taquipneia (FR acima de 50ipm), pode ser considerada um dos primeiros

sinais de desconforto respiratório e, se não controlada, pode levar à fadiga, evoluindo para insuficiência respiratória. Portanto, é essencial que o neonato permaneça com uma FR dentro dos parâmetros na normalidade. Inicialmente, em nossa pesquisa, os neonatos apresentaram uma FR dentro dos parâmetros de normalidade (Figura 2) e, após os 30 min de posicionamento, houve redução de significativa das incursões por minuto ($p < 0,05$), porém, permanecendo dentro do valor ideal para a idade.

Um estudo¹¹ realizado com NPTs que avaliou os efeitos do posicionamento na rede dez minutos antes, dois, 20, 40 e 60min depois, observou que houve diferença significativa na FC e FR somente entre o antes e 60 min após, diferente do nosso estudo, que observou diferença com apenas 30 min de posicionamento. Em um estudo, dois grupos foram separados entre neonatos posicionados na rede e neonatos na posição prona. Os grupos permaneceram nas posições durante três horas diárias por 10 dias. Como resultados, foram observadas redução das frequências cardíaca e respiratória dos neonatos posicionados na rede, corroborando os resultados encontrados no presente estudo. Foram observados sinais de equilíbrio fisiológico, organização e bem-estar no grupo posicionado na rede¹².

Os limites de SpO₂ para crianças, estão entre 92% e 95% e, para NPTs, os valores estabelecidos são 88% a 94%⁹. Na Figura 2, pode-se observar que, mesmo inicialmente, os neonatos apresentaram níveis de SpO₂ acima do alvo. Porém, após o posicionamento, os valores subiram significativamente ($p < 0,001$). Isso nos leva acreditar que, NPTs que apresentam SpO₂ abaixo dos valores ideais ou que estão sob o suporte de oxigenoterapia, podem apresentar a mesma resposta fisiológica.

Um estudo realizado pelos precursores da técnica de posicionamento na rede, mostraram que o posicionamento não interfere negativamente na respiração e pode até regularizá-la, elevando os níveis de SpO₂. Porém, indica utilizar o posicionamento com cautela nos neonatos com redução da complacência pulmonar¹³.

Um estudo verificou a saturação de O₂ de NPTs, com broncodisplasia, utilizando suporte de oxigênio antes, durante e após o posicionamento na rede e, concluiu que, estes podem apresentar hipoxemia grave ao utilizarem o posicionamento. O desfecho pode ajudar a nortear quanto à escolha do neonato apto para receber esse tipo de posicionamento, sem que efeitos deletérios sejam desencadeados¹⁴. Em outro estudo, os níveis de SpO₂ e FC não sofreram alterações a níveis considerados de risco¹⁵.

A presença de dor no neonato, foi subestimada durante muitos anos pela crença de que ele era incapaz de sentir dor¹⁶ e, apesar de que, atualmente esse fato já é reconhecido e, de existirem inúmeras escalas que avaliam e quantificam a dor, há uma dificuldade em trazer essa prática para o cotidiano, tanto por ser um parâmetro subjetivo quanto pela falta de familiarização dos profissionais com os métodos de avaliação disponíveis^{17,10}.

No presente estudo, os níveis de dor foram reduzidos significativamente ($p < 0,001$) após os 30 min na rede. Resultados semelhantes foram descritos em um estudo, no qual os NPTs foram avaliados por escala de dor durante o posicionamento na rede, apresentaram valores mais fisiológicos e, mesmo após serem submetidos a procedimentos dolorosos, conseguiam se auto-organizar assim que posicionados na rede¹⁵.

Neonatos podem reagir à dor de diversas formas, como expressões faciais, choro, aumento da FC, da FR, alterações na pressão arterial e pressão intracraniana entre outras. Porém, esse tipo de reação imatura pode alterar o desenvolvimento cerebral do neonato, afetando futuras aquisições neurológicas, emocionais e cognitivas¹⁸. Em concordância

com os estudos citados e os resultados apresentados neste estudo, o posicionamento na rede pode ser utilizado como uma alternativa não farmacológica na redução da dor nos neonatos estáveis.

A redução da FC, FR e nível de dor, e o aumento da SpO₂ abordados neste estudo, mostraram que houve uma melhor regulação dos subsistemas, principalmente o autônomo, que justamente é o que está mais sujeito à desorganização por sobrecarga. As variáveis analisadas são todas interligadas, por fazerem parte do subsistema autônomo, consequentemente, a harmonia entre todos esses parâmetros mostra uma regulação adequada desse subsistema gerando sensação de bem-estar ao NPT.

Os achados deste estudo podem auxiliar na inclusão do posicionamento na rede como uma terapia padrão, além de ser uma estratégia de humanização, já que promove benefícios como redução da dor e aumento da SpO₂, minimizando a necessidade de fármacos e oxigênio. A escassez de estudos científicos sobre o tema, dificultou a comparação com os resultados obtidos. A ausência de um grupo controle, e a falta de monitorizações seriadas durante o posicionamento na rede e, após o retorno na incubadora, podem ser consideradas limitações desta pesquisa. Estudo controlado randomizado pode aumentar a validade externa dos achados.

CONCLUSÃO



O posicionamento na rede reduz a FC, FR, e o nível de dor e, aumenta a saturação periférica de oxigênio. Portanto, é um posicionamento seguro, sendo indicado para NPTs, uma alternativa não farmacológica para manutenção de parâmetros fisiológicos adequados, redução da dor e uma melhor interação com o ambiente extrauterino em NPTs internados na UTIN.

REFERÊNCIAS

- Pinto EF, Silva IL, Cardoso F, Beresford H. O estresse no neonato pré-termo: uma reflexão axiológica acerca de possíveis influências dos fatores sensório-ambientais em unidades de terapia intensiva neonatal. *Fit Perf J* [periódico na Internet]. 2008 [acesso em: 2017 abr 29];7(5):345-51. DOI: /10.3900/fpj.7.5.345.e.
- Azevedo VMGO, David RB, Xavier CC. Cuidado mãe canguuru em recém-nascidos pré-termo sob suporte ventilatório: avaliação dos estados comportamentais. *Rev Bras Saúde MaternInfant* [periódico na Internet]. 2011; [acesso em: 2017 abr 03];11(2):133-138. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292011000200004>
- Farias GRB. Análise dos comportamentos de aproximação e retraimento de pré-termos de risco evidenciados em uma unidade de terapia intensiva neonatal [dissertação]. Belém: Universidade Federal do Pará. Centro de Filosofia e Ciências Humanas, Programa de Pós-Graduação em Teoria e Pesquisa do Comportamento; 2006.
- Zarem C, Crapnell T, Tiltges L, Madlinger L, Reynolds L, Lukas K, et al. Neonatal nurses' and therapists' perceptions of positioning for preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Neonatal Netw* [periódico na Internet]. 2013 [acesso em: 2016 set 25];32(2):110-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1891/0730-0832.32.2.110>.
- Silva APP, Formiga CKMR. Perfil e características do trabalho dos fisioterapeutas atuantes em unidade de terapia intensiva neonatal na cidade de Goiânia – GO. *Rev Movimenta*. 2010;3(2):62-8.
- Lino LH, Coelho PG, Fonseca FLA, Filipini R. Os benefícios da rede de balanço em incubadoras utilizadas em recém-nascidos na UTI neonatal: uma estratégia de humanização. *Enfermagem Rev*. 2015;18(1):88-100.
- Bezerra IFD, Torres VB, Lopes JM, Baroni MP, Pereira SA. Assessment of the influence of the hammock on neuromotor development in nursing full-term infants. *J Human Growth Develop*. 2014;24(1):106-11.
- Guinsburg R, Cuenca MCA. Linguagem da dor no recém-nascido [monografia na Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2010 [acesso em 2016 Jun 9]. Disponível em: http://www.sbp.com.br/pdfs/doc_linguagem-da-dor-out2010.pdf
- Knobel E. *Condutas no paciente grave*. 3 ed. São Paulo: Atheneu; 2006.
- Prado C, Vale LA. *Fisioterapia neonatal e pediátrica*. Barueri: Manole; 2012.
- Jesus VR, Oliveira PMN, Azevedo VMGO. Effects of hammock positioning in behavioral status, vital signs, and pain in preterms: a case series study. *Braz J Phys Ther* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em: 2020 mar 14];22(4):304-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2018.03.002>.
- Keller A, Arbel N, Merlob P, Davidson S. Neurobehavioral and autonomic effects of hammock positioning in infants with very low birth weight. *Pediatr Phys Ther* [periódico na Internet]. 2003 [acesso em: 2016 jul 23];15(1):3-7. doi: 10.1097/01.PEP.0000049507.48347.26
- Bottos M, Pettenazzo A, Giancola G, Stefani D, Pettena G, Viscolani B, et al. The effect of a 'containing' position in a hammock versus the supine position on the cutaneous oxygen level in premature and term babies. *Early Hum Dev* [periódico na Internet]. 1985 [acesso em: 2016 ago 15];11(3-4):265-73. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(85\)90080-5](https://doi.org/10.1016/0378-3782(85)90080-5)
- Zanardo V, Trevisanuto D, Dani C, Bottos M, Guglielmi, Cantarutti F. Oxygen saturation in premature neonates with bronchopulmonary dysplasia in a hammock. *Biol Neonate* [periódico na Internet]. 1995 [acesso em: 2016 jul 23];67(1):54-8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000244143>
- Fernandes PTS. A influência do posicionamento em "hammock" no desenvolvimento neuromotor de recém-nascidos pré-termo [dissertação]. Uberaba: Universidade Federal do Triângulo Mineiro; 2011.
- Formiga CKMR, Pedrazzani ES, Tudella E. *Intervenção precoce em bebês de risco*. São Paulo: Atheneu; 2010.
- Nicolau CM, Pigo JDC, Bueno M, Falcão MC. Avaliação da dor em recém-nascidos prematuros durante a fisioterapia respiratória. *Rev Bras Saúde MaternInfant* [periódico na Internet]. 2008 [acesso em: 2016 ago 17];8(3): 285-90. <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292008000300007>.
- Veja JM, Luque A, Sarmento GJV, Moderno LFO. *Tratado de fisioterapia hospitalar: assistência integral ao paciente*. São Paulo: Atheneu; 2012.

Investigação dos genes bla_{KPC} e bla_{NDM} em Enterobactérias recebidas em um Laboratório de Saúde Pública

Investigation of bla_{KPC} and bla_{NDM} genes in Enterobacteriaceae received in a Public Health Laboratory

Laisla Zanetoni Martins¹, Elisabete Cardiga Alves¹, Denise Fusco Marques¹, Ana Paula Lemos¹, Fernanda Modesto Tolentino Binhardi¹, Marcia Maria Costa Nunes Soares¹, Milena Polotto de Santi¹

RESUMO

Introdução: A produção de carbapenemases dos tipos KPC e NDM é um importante mecanismo enzimático de resistência aos carbapenêmicos em bactérias da família Enterobacteriaceae. Estas enzimas degradam os antibióticos beta-lactâmicos e são codificadas pelos genes bla_{KPC} e bla_{NDM} que podem estar localizados em elementos genéticos móveis como plasmídeos e transposons. **Objetivos:** Avaliar a taxa de positividade de bla_{KPC} e bla_{NDM} em enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos recebidos no Instituto Adolfo Lutz (IAL) de São José do Rio Preto e pesquisar dados epidemiológicos dos pacientes cujos isolados foram recuperados. **Métodos:** No período de junho de 2015 a abril de 2019 foram recebidos isolados bacterianos resistentes aos carbapenêmicos da região de São José do Rio Preto. No laboratório de bacteriologia e biologia molecular foram realizadas a extração de DNA e a PCR em tempo real para investigação dos genes bla_{KPC} e bla_{NDM} . Em seguida, foi feito o levantamento dos dados epidemiológicos, tais como, o município de origem, idade e gênero dos pacientes cujos isolados bacterianos foram recuperados. **Resultados:** A amostragem total do estudo foi de 934 isolados de enterobactérias provenientes de diferentes hospitais localizados em cinco municípios da região. Destes; 93,4% foram positivos para bla_{KPC} , sendo 96,3% em isolados do gênero *Klebsiella* sp. e 1,85% dos isolados do gênero *Enterobacter* sp. e da espécie *Escherichia coli*, respectivamente; 52,5% dos isolados foram obtidos de mulheres e 84,4% de pacientes idosos. O gene bla_{NDM} foi detectado apenas em três isolados, sendo dois deles provenientes de culturas de vigilância. **Conclusão:** Os resultados gerados evidenciaram que enterobactérias produtoras de KPC estão disseminadas em todas unidades de saúde dos cinco municípios estudados, sugerindo que os isolados de *Klebsiella* sp. carreadores de bla_{KPC} possam ser endêmicos nestas instituições. Pudemos também notar o importante papel das culturas de vigilância na prevenção da disseminação de genes de resistência, como observado para bla_{NDM} neste estudo.

Palavras-Chave: Infecções Bacterianas; Carbapenêmicos; Farmacorresistência Bacteriana.

ABSTRACT

Introduction: KPC and NDM carbapenemases production is an important enzymatic mechanism of resistance to carbapenems in bacteria belonging to the Enterobacteriaceae family. These enzymes degrade virtually all beta-lactam antibiotics and are encoded by the bla_{KPC} and bla_{NDM} genes, which can be in mobile genetic elements such as plasmids and transposons. **Objectives:** This study evaluated the positivity rate of the presence of bla_{KPC} and bla_{NDM} genes in carbapenem-resistant enterobacteria received at the Instituto Adolfo Lutz (IAL) of São José do Rio Preto, Brazil and determined the epidemiological data related to the patients whose isolates were recovered. **Methods:** From June 2015 to April 2019, bacterial isolates were obtained from different hospitals located in five municipalities in São José do Rio Preto region. In the bacteriology and molecular biology laboratory, DNA extraction and real-time PCR were performed to investigate the bla_{KPC} and bla_{NDM} genes. Afterwards, epidemiological data were surveyed such as the municipality of origin, age, and gender of the patients whose bacterial isolates were recovered. **Results:** A total of 934 enterobacteria isolates were recovered from the different hospitals. Of these; 93.4% were positive for bla_{KPC} with 96.3%, 1.85%, and 1.85% of the isolates belonged to the *Klebsiella* genus, *Enterobacter* genus, and *Escherichia coli* species, respectively. Also, 52.5% and 84.4% of the isolates were obtained from women and elderly patients, respectively. The bla_{NDM} gene was detected only in three isolates, two of which originated from surveillance cultures. **Conclusion:** Therefore, KPC-producing enterobacteria are widespread in all health units of the five municipalities that were studied, suggesting that the bla_{KPC} -carrying *Klebsiella* sp. isolates may be endemic in these institutions. Additionally, there is a significant role of surveillance cultures in preventing the spread of resistance genes, as observed for bla_{NDM} in this study.

Keywords: Bacterial Infections; Carbapenems; Drug Resistance, Bacterial.

Contribuição dos autores: LZM: coleta de dados, tabulação de dados e redação do manuscrito. ECA: execução dos testes laboratoriais. DFM: execução dos testes laboratoriais. APL: tabulação dos dados. FMTB: delineamento do estudo, execução dos testes laboratoriais, discussão dos achados e revisão do manuscrito. MMCNS: delineamento do estudo e revisão do manuscrito. MPS: orientação do projeto, delineamento do estudo, discussão dos achados e elaboração do manuscrito.

Contato para correspondência:

Milena Polotto de Santi

E-mail:

milena.santi@ial.sp.gov.br

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Recursos Próprios - Instituto Adolfo Lutz

Agradecimento: Prof Dra Doroti de Oliveira Garcia - Instituto Adolfo Lutz de Marília

Recebido: 04/02/2020

Aprovado: 29/03/2021



INTRODUCTION

Healthcare-associated infections are defined as infections that manifest themselves during hospitalization or after discharge. These infections represent a serious global public health issue, as they lead to longer hospitalization, higher healthcare costs, and increased morbidity and mortality rates¹⁻². Members of the Enterobacteriaceae family, mainly the species *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, and *Escherichia coli*, are well-known on account of their high capacity to acquire resistant mechanisms as well as their frequent association with severe opportunistic infections in hospitalized patients, mainly in immunosuppressed individuals with underlying diseases such as wounds, intra-abdominal infections, urinary tract infections and sepsis³⁻⁴.

Carbapenems are a class of antimicrobial agents reserved for infections caused by multidrug-resistant microorganisms. However, resistance to carbapenems has increased. It is becoming a serious public health threat, representing a major limitation in establishing effective antimicrobial therapy⁵. This type of antimicrobial resistance is spreading at an alarming rate, resulting in major outbreaks and treatment failure of community-acquired and nosocomial infections caused by the clinically relevant carbapenem producing *Enterobacteriaceae*⁶.

Two particularly important carbapenemases in Enterobacteriaceae are encoded by the genes *bla_{KPC}* (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) and *bla_{NDM}* (New Delhi Metallo-β-lactamase-1). The first report of the *bla_{KPC}* gene occurred in the United States, in 1996, in a *K. pneumoniae* isolate, while in Brazil, the first report was in Recife, in 2009⁷.

The *bla_{NDM}* gene was first reported, in 2009, in New Delhi (India), from *K. pneumoniae*⁸; this gene is common in the Enterobacteriaceae family and has been detected in several species such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae*⁹. In Brazil, the first cases of NDM-1 infection and colonization were confirmed at the Conceição Hospital in Porto Alegre, Brazil, where five patients were infected or colonized between September 2012 and April 2013¹⁰.

The objectives of this study were to evaluate the positivity rate of *bla_{KPC}* and *bla_{NDM}* genes in all carbapenem resistant bacterial clinical isolates received at the IAL of São José do Rio Preto from June 2015 to April 2019. Afterwards, we determined the species, city of origin, age, and gender of the patients who were infected with the carbapenem resistant bacterial clinical isolates.

METHODS

Selection of Isolates

Resistance to at least one carbapenem antibiotic was the criterion for receiving the studied isolates at the Adolfo Lutz Institute between June 2015 and April 2019. These isolates were obtained from five hospitals from the largest city; São José do Rio Preto (around 460,000 inhabitants) and from hospitals of nearby cities such as Catanduva, Votuporanga, Fernandópolis, and Jales, with an estimated population of 122,000, 95,000, 69,000, and 49,000 inhabitants, respectively. The bacterial isolates were recovered from positive cultures of several clinical specimens, such as blood, urine, tracheal aspirate, bronchoalveolar lavage, biopsy tissue fragments, and catheters. We received the bacterial isolates already identified from the origin hospital, and to check the species identification, we carried out the biochemical tests in our institute. This study was approved by the Research Ethics Committee (number 26144619.4.0000.0059).

DNA Extraction

DNA extraction was performed using a boiling protocol in which colonies of a recent pure culture (up to 24 h) grown on PROBAC

MacConkey agar, TSA, or blood plates were selected and resuspended in 500 µL sterile water in a 1.5 mL tube, vortexed, and then incubated at 95–99°C for 10 min. This mixture was heat shocked on ice for three to five minutes and then centrifuged at 16.1 rcf for three minutes. After centrifugation, the supernatant was collected and packed in PCR reactions for later use.

Detection of *bla_{KPC}* and *bla_{NDM}* genes by real time PCR

The investigation of *bla_{KPC}* and *bla_{NDM}* genes was performed by the multiplex real-time PCR method using the primers and protocol from the Centers of Disease Control (USA)¹¹. The cycling conditions for qPCR were initial enzymatic activation at 95°C for three minutes, followed by 40 cycles of 95°C for 3 seconds, annealing, and then extension at 60°C for 3 seconds.

RESULTS

A total of 934 carbapenem-resistant enterobacteria isolates were received from health services or hospitals located across five cities in the Northwest of São Paulo state. Most of these isolates (n = 887, 89.32%) belonged to the *Klebsiella* genus, with *K. pneumoniae* being the most frequent species (n = 857, 91.55%), followed by *Enterobacter* sp. (n = 32, 3.42%) and *Escherichia coli* (n = 17, 1.82%).

KPC Results

Of the 934 patients considered cases; 93.4% of the isolates (873/934) were positive for *bla_{KPC}*, with 96.3% (841/873), 1.85% (16/873), and 1.85% (16/873) of the isolates detected in *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. and *Escherichia coli*, respectively. It was observed that the *K. pneumoniae* specie presented the highest positive rate, corresponding to 93.2% (814/873).

Table 1 (below) reports the characteristics of patients with *bla_{KPC}* carriers. The highest proportion of the isolates came from patients admitted in hospitals located at São José do Rio Preto and Catanduva (the two most populous cities), followed by Votuporanga, Jales, and Fernandópolis. As expected, the positivity rate of *bla_{KPC}* was higher in isolates from the most populous cities, except for Jales, which presented a larger number of *bla_{KPC}* isolate carriers when compared to Fernandópolis.

Table 1. Characteristics of the *bla_{KPC}* positive isolates and their epidemiological data of the patients.

Variables	Number (N)	Percentage (%)	
Species/Genus	<i>K. pneumoniae</i>	814	93.2
	<i>Klebsiella</i> sp.	27	3.1
	<i>Enterobacter</i> sp.	16	1.8
	<i>Escherichia coli</i>	16	1.8
City	São José do Rio Preto	782	89.6
	Catanduva	35	4.0
	Votuporanga	30	3.4
	Fernandópolis	2	0.2
	Jales	24	2.7
	Sex	Male	415
Female		458	52.5
Age Group (years)	0–1	9	1.0
	2–18	3	0.3
	19–44	58	6.6
	45–59	102	11.7
	60–90	663	76.0
	>90	38	4.4
Clinical Specimen	Urine	317	36.30
	Tracheal aspirate	181	20.73
	Secretions	117	13.40
	Surveillance swab	78	8.93
	Blood	66	7.56
	Biopsy	87	9.97
	Fluids	10	1.15
	Bronchoalveolar lavage	8	0.90
	Other	9	1.03

Many of the isolates were from females (52.5%); while 80.3% were from individuals older than 60 years. The most frequent clinical specimens were urine (n = 317, 36.3%), followed by tracheal aspirate (n = 181, 20.73%), secretions (n=117, 13.4%) and others (Table 1).

NDM Results

The *bla*_{NDM} gene was detected twice in *Klebsiella pneumoniae* isolates and once in an *Escherichia coli* isolate. The *bla*_{NDM}-positive strains were all derived from São José do Rio Preto (Table 2).

Table 2. Patient characteristics of the *bla*_{NDM} positive isolates in São José do Rio Preto-SP city.

Patient	Species	Age (years)	Sex	Year	Clinical Specimen
1	<i>E. coli</i>	70	Male	2016	Surveillance Swab
2	<i>K. pneumoniae</i>	60	Male	2017	Surveillance Swab
3	<i>K. pneumoniae</i>	69	Female	2018	Biopsy

DISCUSSION

In this study, the *bla*_{KPC} gene was widespread in all the studied cities. They are the main cause of carbapenem resistance in the majority of the Enterobacteriaceae isolates. These results have corroborated with the data published from several other Brazilian institutions¹²⁻¹⁵.

The *K. pneumoniae* species corresponded to the majority of the *bla*_{KPC} gene carriers, followed by *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae*, as reported in other studies worldwide^{16,17}. Similar results were found in a study carried out in Belo Horizonte, in which most of the infections were caused by KPC carrying *Klebsiella pneumoniae*².

The high prevalence of the *bla*_{KPC} gene is a major concern owing to the KPC enzyme, which has the capacity to inactivate carbapenems and other extended spectrum beta-lactams, such as cephalosporins; thus, causing a significant decline in treatment options for the patients, leading to prolonged hospitalizations and higher mortality rates¹⁸. In addition, this gene has a high potential for dissemination via mobile genetic elements, and high mortality rates have been associated with infections caused by KPC-producing isolates¹⁹. These data showed the need for the adoption of better control measures, such as isolation of the infected patient, adequate hand washing, and disinfection of the environment to avoid the dissemination of *bla*_{KPC}.

To the best of our knowledge, this is the first study that has collected data on antimicrobial carbapenem resistance profiles and positivity rates of *bla*_{KPC} and *bla*_{NDM} genes in clinical isolates from the cities of Catanduva, Votuporanga, Jales, and Fernandópolis. In addition, it is the first report on *bla*_{KPC} in hospitals located in these cities, showing important and relevant epidemiological data for this region.

This study found high rates of the *bla*_{KPC} gene in elderly people, showing that this population needs additional care due to their vulnerability. A study conducted in a Brazilian hospital²⁰ showed that old age and the use of mechanical ventilations were potent risk factors in the dissemination of KPC. Other studies have also defined age-dependence along with mechanical breathing, heart disease, impaired functional status, cancer, and admission to intensive care units (ICUs) as risk factors for mortality due to infections by *K. pneumoniae*-KPC^{21,22}.

Throughout the study period, the *bla*_{NDM} gene was detected only three times in three different years (2016, 2017 and 2018) in isolates from two different institutions. In this case, it is interesting to observe

the importance of surveillance cultures, as two of the *bla*_{NDM} genes were recovered from surveillance swabs from the same hospital, suggesting that gene dissemination could be contained. Therefore, we have demonstrated that early detection and notification to surveillance authorities are very important for a rapid response to prevent gene dissemination.

CONCLUSION

In conclusion, KPC bacteria producers are prevalent in our regional hospitals, mainly in isolates of *Klebsiella* sp. in the five studied cities and that the elderly people were the most affected. Therefore, control measures, especially simple strategies such as ensuring proper hand hygiene by health professionals, which are useful in fighting the spread of these pathogens carrying *bla*_{KPC} resistance genes. In addition, we highlight the importance of surveillance *bla*_{KPC}-positive cultures in preventing the spread of resistance genes, similar to *bla*_{NDM} in our study.

REFERENCES

- World Health Organization. Prevention of hospital-acquired infections: a practical guide [monografia na Internet]. 2. ed. Geneva: WHO; 2002. [acesso em 2019 Ago 22]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67350/WHO_CDS_CSR_EPH_2002_12.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Alvim ALS, Couto BRGM, Gazzinelli A. Epidemiological profile of healthcare-associated infections caused by Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Rev Esc Enferm USP. 2019;53:e03474. <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2018001903474>
- Abramowicz L, Gerard M, Martiny D, Delforge M, De Wit S, Konopnicki D. Infections due to carbapenemase-producing bacteria, clinical burden, and impact of screening strategies on outcome. Med Mal Infect. 2020;50(8):658-64. doi: 10.1016/j.medmal.2019.12.011
- Zhou H, Zhang K, Chen W, Chen J, Zheng J, Liu C, et al. Epidemiological characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae collected from 17 hospitals in Nanjing district of China. Antimicrob Resist Infect Control. 2020;9(5):2-10. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0674-4>
- Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-Producing Organisms: a global scourge. Clin Infect Dis. 2018;66(8):1290-7. doi: 10.1093/cid/cix893
- Elshamy AA, Aboshanab KM. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. Future Sci OA. [Internet]. 2020;6(3): FSO438. doi: 10.2144/foa-2019-0098
- Monteiro J, Santos AF, Asensi MD, Peirano G, Gales AC. First report of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Brazil. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(1):333-4. <https://doi.org/10.1128/AAC.00736-08>
- Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(12):5046-54. doi: 10.1128/AAC.00774-09
- Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. Biomed Res Int. 2014;2014:1-12. doi: 10.1155/2014/249856
- Rozales FP, Ribeiro VB, Magagnin CM, Pagano M, Lutz L, Falcí DR, et al. Emergence of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in Porto Alegre, Brazil. Int J Infect Dis. 2014;25:79-81. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.01.005>
- Centers for Disease Control and Prevention homepage na Internet]. 2011 [acesso em 2019 Set 6]. Multiplex Real-Time PCR detection of *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC) and New Delhi metallo-β-lactamase (NDM-1). [aproximadamente 2 telas]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hai/settings/lab/kpc-ndm1-lab-protocol.html>
- Nicolás MF, Ramos PIP, Carvalho FM, Camargo DRA, Alves CFM, Morais GL, et al. Comparative genomic analysis of a clinical isolate of *Klebsiella quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae*, a KPC-2 and OKP-B-6 Beta-Lactamases Producer Harboring Two Drug-Resistance Plasmids from Southeast Brazil. Front Microbiol. 2018;9:220. doi: 10.3389/fmicb.2018.00220
- Rosa JF, Rizek C, Marchi AP, Guimarães T, Miranda L, Carrilho C, et al. Clonality, outer-membrane proteins profile and efflux pump in KPC-producing *Enterobacter* sp. in Brazil. BMC Microbiol. 2017;17(1):69. doi: 10.1186/s12866-017-0970-1
- Silva KE, Cayó R, Carvalhaes CG, Sacchi FPC, Rodrigues-Costa F, Ramos da Silva AC, et al. Coproduction of KPC-2 and IMP-10 in Carbapenem-Resistant *Serratia marcescens* Isolates from an Outbreak in a Brazilian Teaching Hospital. J Clin Microbiol. 2015;53(7):2324-8. doi: 10.1128/JCM.00727-15
- Biberg CA, Rodrigues ACS, Carmo SF, Chaves CEV, Gales AC, Chang MR. KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in the Midwest region of Brazil. Braz J Microbiol. 2015;46(2):501-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-838246246220140174>
- Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. J Infect Dis. 2012;215(Suppl1):S28-36. doi: 10.1093/infdis/jiw282

17. Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: report from the China CRE Network. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(2):e01882-17. doi: 10.1128/AAC.01882-17
18. Manageiro V, Romão R, Moura IB, Sampaio DA, Vieira L, Ferreira E, et al. Molecular epidemiology and risk factors of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae isolates in Portuguese Hospitals: results from European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE). *Front Microbiol.* 2018; 9:2834. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02834
19. Wang Z, Qin R-R, Huang L, Sun L-Y. Risk Factors for Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and mortality of *Klebsiella pneumoniae* infection. *Chin Med J.* 2018;131(1):56–62. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.221267>
20. Tuon FF, Rocha JL, Toledo P, Arend LN, Dias CH, Leite TM, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(5):416-9. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.08.006>
21. Lee C-R, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. *Front Microbiol.* 2016;7:895. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00895>
22. Zhu W-M, Yuan Z, Zhou H-Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020;9(1):23. doi: 10.1186/s13756-020-0686-

Contribuição dos autores: JK delineamento do estudo, etapas de execução, coleta, tabulação, elaboração e redação do manuscrito. TD delineamento do estudo, revisão do manuscrito e orientação do projeto.

Contato para correspondência:
Thaís Dalzochio

E-mail:
tdalzochio@gmail.com

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Recursos Próprios

Recebido: 17/02/2020
Aprovado: 18/11/2021



Hepatites B e C em pacientes com HIV/AIDS atendidos pelo Serviço de Assistência Especializada da Serra Gaúcha, Brasil

Hepatitis B and C in HIV/AIDS patients assisted by the Specialized Assistance Service from Serra Gaúcha, Brazil

Júlia Koltz¹; Thaís Dalzochio¹

RESUMO

Introdução: A implantação da terapia antirretroviral de alta efetividade (TARV) na década de 90 implicou em mudanças no perfil da epidemia de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), na qual as pessoas infectadas com o HIV passaram a viver mais tempo. No entanto, estas pessoas estão sujeitas a outros agravos, como por exemplo, as hepatites virais dos tipos B (HBV) e C (HCV). **Objetivo:** Verificar a prevalência das coinfeções por HBV e HCV em pacientes com HIV/AIDS atendidos pelo Serviço de Assistência Especializada em um município da Serra Gaúcha, Brasil. **Método:** Foram analisados 722 prontuários de pacientes com HIV/AIDS atendidos entre janeiro de 2018 e junho de 2019, de acordo com sexo, idade, escolaridade e provável etiologia da infecção pelo HIV. **Resultados:** Dentre os pacientes analisados, 47 (6,5%) apresentaram coinfeção com hepatites virais, sendo a coinfeção pelo HCV a mais prevalente. A idade média da população analisada foi de 45,8 anos; uma maior prevalência de coinfeções foi observada em pacientes do sexo masculino. O grau de escolaridade foi considerado baixo, considerando-se que 22 (46%) pacientes não possuíam ensino fundamental completo. Quanto à provável etiologia da infecção pelo HIV, a maioria dos pacientes não tinha conhecimento de que modo podia ter adquirido a doença. **Conclusões:** Apesar da baixa prevalência de coinfeções HIV/HBV e HIV/HCV observada no presente estudo, o seu conhecimento é importante pois pacientes coinfectados possuem maior probabilidade de apresentarem um mau prognóstico em relação aos pacientes mono infectados.

Descritores: Coinfeção; HIV; Hepatite B; Hepatite C

ABSTRACT

Introduction: Since the implementation of highly effective antiretroviral therapy (ART) in the 1990s, the profile of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) epidemic has changed and people infected with HIV have lived longer. However, these people are susceptible to other conditions such as type B (HBV) and C (HCV) viral hepatitis. **Objective:** To investigate the prevalence of HBV and HCV coinfections in HIV/AIDS patients treated by the Specialized Care Service in a municipality located in Serra Gaúcha, Brazil. **Method:** A total of 722 medical records of patients with HIV/AIDS treated between January 2018 and June 2019 were analyzed according to gender, age, level of education and probable etiology of HIV infection. **Results:** Among the patients analyzed, 47 (6.5%) had co-infection with viral hepatitis, being the coinfection HIV/HCV the most prevalent. A higher prevalence of co-infections was observed in male patients, and the average age of the population analyzed was 45.8 years. The level of education was considered low, since 22 (46%) patients did not have completed elementary school. Regarding the probable etiology of HIV infection, 25 (53.1%) patients were unaware of how they may have acquired the disease. **Conclusions:** Despite the low prevalence of HIV/HBV and HIV/HCV co-infections observed in the present study, knowledge about this subject is important, considering that coinfecting patients are more likely to have a poor prognosis as compared to mono infected patients.

Descriptors: Coinfection; HIV; Hepatitis B; Hepatitis C.

INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência humana (AIDS) é uma doença infectocontagiosa, que leva à perda progressiva da imunidade em razão da infecção dos linfócitos T CD4⁺ e macrófagos pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A doença é considerada um grave problema de saúde pública¹. Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil, em 2019, foram diagnosticados 41.909 novos casos de HIV, sendo 30.411 do sexo

masculino e 11.490 do sexo feminino. No que se refere às faixas etárias, considerando-se o período de 2007 a junho de 2020, a maioria dos casos (52,7%) encontra-se na faixa de 20 a 34 anos².

A partir da implantação da terapia antirretroviral de alta efetividade (TARV) na década de 90, certas mudanças foram verificadas no perfil da epidemia de AIDS, pois as pessoas infectadas com HIV passaram a viver mais tempo. No entanto, estas pessoas estão sujeitas

a outros agravos, como por exemplo, as hepatites virais dos tipos B (HBV) e C (HCV). A coinfeção HIV/HBV e/ou HCV representa um dos principais problemas de saúde mundialmente³. Tendo em vista que os vírus em questão são transmitidos por vias semelhantes, as infecções apresentam uma interação dinâmica e se amplificam entre si. O vírus HIV acelera a evolução das doenças hepáticas causadas pelo HBV e HCV, principalmente, em pacientes com maior imunodeficiência. Assim, pacientes coinfectados sofrem consequências mais graves do que os pacientes mono infectados⁴. Neste cenário, indivíduos coinfectados com HIV/HBV possuem um alto risco de progressão para cirrose hepática, carcinoma hepatocelular e morte^{5,6}. O impacto negativo desta coinfeção está relacionado a níveis aumentados da replicação do vírus HBV e risco aumentado de infecção crônica ou reativação viral³. No que se refere aos indivíduos com HIV/HCV, a coinfeção resulta em uma progressão para a fibrose e cirrose hepática com maior frequência e de forma mais rápida, com maior risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular³. Cabe salientar que o carcinoma hepatocelular tem se tornado o principal problema clínico para os pacientes infectados com o HIV⁷⁻⁹.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, globalmente, 257 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas pelo HBV, enquanto que aproximadamente 71 milhões estão infectadas pelo HCV¹⁰. No entanto, as taxas de coinfeção pelo HBV são geograficamente heterogêneas e variam de cinco a 20%, dependendo de vários fatores, tais como, a distribuição dos grupos de risco, implementação de programas de vacinação e níveis de endemidade na população geral⁵.

O conhecimento sobre dados epidemiológicos da prevalência de coinfeções por HBV e HCV na população é de suma importância. Desta forma, é possível comparar os dados entre diferentes populações e localidades e, conseqüentemente, contribuir para o desenvolvimento de protocolos de prevenção e assistência. No Brasil, os estudos publicados sobre a prevalência dessas coinfeções ainda são escassos, principalmente, na região Sul. Neste contexto, o objetivo desse trabalho foi verificar a prevalência das coinfeções por HBV e HCV em pacientes que vivem com HIV/AIDS atendidos pelo Serviço de Assistência Especializada em um município da serra gaúcha.

MÉTODOS

O estudo é do tipo observacional, descritivo, retrospectivo e de abordagem quantitativa. Foram analisados 722 prontuários de pacientes soropositivos e com AIDS (HIV/AIDS) atendidos pelo Serviço de Assistência Especializada (SAE) em um município da Serra Gaúcha, no período de 01 de janeiro de 2018 a 01 de junho de 2019. O SAE realiza o diagnóstico das infecções a partir da avaliação clínica dos pacientes e de testes sorológicos, bem como, procede com o acompanhamento clínico dos mesmos (havendo concomitância das infecções ou não).

A amostragem foi realizada por conveniência, na qual foram incluídos no estudo prontuários de pacientes que vivem com HIV/AIDS que realizaram atendimento no referido local, e os prontuários incompletos ou fora do período proposto foram excluídos. Foram consideradas informações como a idade, sexo, escolaridade, provável etiologia da infecção pelo HIV e existência ou não de coinfeção pelo HBV e/ou HCV. Os dados desta pesquisa foram analisados de forma anônima e apresentados de forma conjunta, assegurando a confidencialidade e os aspectos éticos. Os dados foram tabulados para posterior análise descritiva básica e estão expressos em valores absolutos (n) e frequências relativas (%).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário CNEC de Bento Gonçalves (CAAE: 15444819.9.0000.5571, parecer nº. 3.541.968).

RESULTADOS

Dentre os pacientes com HIV/AIDS analisados, 47 (6,5%) apresentaram coinfeção com hepatites virais. Destes, 15 (31,9%) eram coinfectados pelo HBV, 31 (66%) eram coinfectados pelo HCV e apenas um paciente (2,1%) possuía ambas as infecções. Quanto ao gênero, 15 (31,9%) dos pacientes coinfectados eram do sexo feminino e 32 (68,1%) eram do sexo masculino. Entre os pacientes do sexo feminino, 11 eram coinfectados com HCV e quatro com HBV, enquanto que, considerando-se o sexo masculino; 20 eram coinfectados pelo HCV; 11 pelo HBV e um paciente com ambos.

A categorização dos perfis dos pacientes com HIV/AIDS com coinfeção por HBV e/ou HCV é demonstrada na [Tabela 1](#). A idade média da população analisada foi de 45,8 anos, variando de 32 a 65 anos. O grau de escolaridade foi considerado baixo, pois 22 (46%) pacientes não possuíam ensino fundamental completo e apenas 11 (23%) concluíram o ensino médio.

Tabela 1. Categorização dos perfis dos pacientes com HIV/AIDS que apresentaram coinfeção com HBV e/ou HCV de um Serviço de Assistência Especializada, da Serra Gaúcha, Brasil, atendidos no período de 01 de janeiro de 2018 a 01 de junho de 2019.

Variável	Frequência absoluta e relativa - n (%)
Sexo	
Feminino	15 (31,9)
Masculino	32 (68,1)
Faixa etária	
30 a 40 anos	12 (25,5)
41 a 50 anos	20 (42,5)
51 a 60 anos	13 (27,7)
Mais de 60 anos	2 (4,2)
Escolaridade	
Ensino Fundamental Incompleto	22 (46)
Ensino Fundamental Completo	8 (17)
Ensino Médio Incompleto	3 (6,3)
Ensino Médio Completo	8 (17)
Curso Superior	3 (6,3)
Não definido	3 (6,3)
Provável etiologia da infecção pelo HIV	
Via sexual	12 (25,5)
Via parenteral	9 (19,1)
Ocupacional	1 (2,1)
Não tem conhecimento	25 (53,1)

De acordo com a provável etiologia da infecção pelo HIV, foi constatado que 12 (25,5%) pacientes acreditavam ter adquirido a doença por via sexual, nove (19,1%) acreditavam ter adquirido por via parenteral, pelo compartilhamento de agulhas no uso de drogas injetáveis, 25 (53,1%) não tinham conhecimento de que modo poderiam ter adquirido a doença e um (2,1%) paciente diz ter sofrido acidente de trabalho com perfurocortante em ambiente hospitalar.

DISCUSSÃO

A presença de coinfeções é um fator que desfavorece um bom prognóstico e agrava o estado dos pacientes que vivem com HIV/

AIDS⁴. A associação do HIV com a hepatite B ou C é preocupante e, por esse motivo, revela-se a importância de estudos epidemiológicos nesse segmento, tendo em vista que os pacientes coinfectados tendem a apresentar pior prognóstico e maiores complicações hepáticas¹¹.

A prevalência de coinfecção HIV/HBV e HIV/HCV no presente trabalho - 2,2% e 4,3%, respectivamente, foi discrepante em comparação a outros estudos no mesmo âmbito de pesquisa. Na região sul, os achados mais similares aos resultados obtidos foram reportados em um estudo realizado no estado do Paraná, que demonstrou uma prevalência de 3,1% em ambas as coinfeções¹². Prevalências inferiores em comparação às encontradas no presente estudo, correspondendo a 1% e 1,6% para coinfecção HIV/HBV e HIV/HCV, respectivamente, foram observadas em um estudo retrospectivo, realizado com dados brasileiros do Ministério da Saúde entre 1999 e 2010¹³. Não obstante, estes dados corroboram com os do presente estudo; uma vez que também foi demonstrada uma prevalência superior para HIV/HCV em comparação à HIV/HBV. Por outro lado, um estudo conduzido na Toscana, região central da Itália, relatou resultados superiores de coinfecção com o HBV e HCV, 4,1% e 7,8%, respectivamente¹¹. Em contrapartida, um estudo realizado no Chile evidenciou uma maior prevalência de coinfecção por HBV em pacientes infectados pelo HIV, correspondendo a 5,8% para HBV e 1,0% para o HCV, o que pode ser explicado pelas baixas taxas de vacinação dos pacientes para o HBV³. Neste cenário, a maior prevalência de HCV encontrada no presente estudo pode ter relação com a implementação de programas de vacina para a hepatite B, enquanto que para a hepatite C ainda não há tal recurso disponível¹⁴.

Em relação à coinfecção HIV/HCV, um estudo realizado no município de Cruz Alta, RS, relatou uma prevalência de 10,8%¹⁵, enquanto que um estudo de coorte realizado no município de Porto Alegre, RS, relatou uma prevalência superior, correspondendo a 11,8%¹⁶. Ainda na região sul, um estudo analisou 303 pacientes com HIV e constatou que 12,9% destes foram diagnosticados com hepatite C, também¹⁷. Essa prevalência é 88 vezes maior se comparada com a população geral da mesma localidade, o que corrobora com a premissa de que pacientes com HIV têm maior probabilidade de adquirir hepatites virais, visto que os vírus em questão compartilham das mesmas rotas de transmissão e se amplificam entre si⁴. Pôde-se observar prevalências relativamente similares com as do presente estudo na região sudeste, município de São Paulo, onde foi relatada uma prevalência HIV/HCV de 4%¹⁸, e na região nordeste, município de Recife, onde verificou-se prevalência de 4,1% para a mesma coinfecção¹⁹.

Quando se trata da coinfecção HIV/HBV, não foram encontrados estudos prévios similares no Rio Grande do Sul. Entretanto, um trabalho realizado na região Centro-Oeste, demonstrou uma prevalência próxima à encontrada no presente estudo, correspondendo a 2,5%²⁰. Ademais, foi possível detectar prevalências mais altas nas regiões Centro-Oeste e Nordeste, variando de 19 a 22%^{21,22}. Adicionalmente, outros estudos realizados no estado de São Paulo apresentaram prevalências superiores ao presente estudo para ambas as coinfeções^{23,24}. Neste cenário, a prevalência de pacientes com HIV coinfectados com hepatite B e C varia de acordo com as regiões e municípios devido aos diferentes modos de transmissão²⁵.

No presente estudo, os mais acometidos pelas coinfeções foram homens adultos, o que reafirma os achados de estudos prévios similares²⁶⁻²⁸. Esse dado pode ser explicado em razão dos homens estarem mais expostos aos fatores de riscos, tais como: práticas de sexo inseguro, homossexualismo, uso de drogas ilícitas e não circuncisão^{28,30}. Em relação à escolaridade, houve predomínio de pacientes com ensino fundamental incompleto, o que tem relação

com baixas condições socioeconômicas e menor acesso a serviços básicos de saúde³¹. Desta forma, fica evidente a precariedade do ensino em saúde no país e a importância de levar conhecimento à população através de campanhas de prevenção e testagem.

Quanto à provável etiologia da infecção pelo HIV, os dados não foram conclusivos, pois a maioria dos indivíduos afirmou não ter conhecimento de como adquiriram a doença. O HIV e o HBV compartilham as mesmas rotas de transmissão (principalmente sexual), logo, a coinfecção é frequente, principalmente, em determinadas populações incluindo homens que têm relações sexuais com homens³. Por outro lado, o principal fator de risco para o HCV é o uso de drogas injetáveis, enquanto que as relações sexuais não são a principal rota de transmissão. No entanto, mulheres e homens que têm relações sexuais com homens infectados pelo HIV parecem ter um risco aumentado para a transmissão sexual do HCV³². Um estudo realizado em São Paulo apontou prevalências de 55 e 83%, para HBV e HCV, respectivamente, em usuários de drogas injetáveis vivendo com HIV. Esse dado evidencia que este grupo possui um maior risco de adquirir coinfeções, uma vez que o compartilhamento de agulhas e comportamentos promíscuos são comuns^{33,34}.

CONCLUSÃO

Este estudo, quando comparado à grande maioria de outros estudos realizados no Rio Grande do Sul e em outras regiões do Brasil, pode verificar uma prevalência inferior de pacientes com HIV/AIDS que apresentavam coinfecção com o HBV e/ou HCV. Entretanto, a coinfecção HIV/HCV foi duas vezes mais prevalente do que a coinfecção com o HBV. Apesar da baixa prevalência de coinfeções HIV/HBV e HIV/HCV observada no presente estudo, o conhecimento sobre tal achado é importante tendo em vista que pacientes coinfectados possuem maior probabilidade de apresentarem um mau prognóstico em relação aos pacientes mono infectados. Desta forma, conclui-se que a coinfecção viral é um agravante, não somente do ponto de vista sintomático, mas também no que tange à transmissão, ao passo que ambos os vírus potencializam suas respectivas cargas virais. Não obstante, apesar da baixa prevalência de coinfeções encontrada, é imprescindível a manutenção da vigilância quanto à esta possibilidade, dados os fatos supracitados.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Dra. Adriana Cirolini pela contribuição no fornecimento de dados para a elaboração do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho RC, Hamer ER. Perfil de alterações no hemograma de pacientes HIV. RBAC. 2017;49(1):57-64. doi: 10.21877/2448-3877.201600464
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. HIV/AIDS. Bol Epidemiol [periódico na Internet]. 2020 Dez [acesso em 2021 Jul 8];(Ed Esp):1-68. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/media/pdf/2020/dezembro/01/boletim-hiv_aids-2020-internet.pdf
3. Weitzel T, Rodríguez F, Noriega LM, Marcotti A, Duran L, Palavecino C, et al. Hepatitis B and C virus infection among HIV patients within the public and private healthcare systems in Chile: a cross-sectional serosurvey. PLoS ONE. 2020;15(1):e0227776. doi: 10.1371/journal.pone.0227776
4. Puglia M, Stasi C, Da Fre M, Voller F. Prevalence and characteristics of HIV/HBV and HIV/HCV coinfections in Tuscany. Braz J Infect Dis. 2016;20(4):330-4. doi: 10.1016/j.bjid.2015.11.007
5. Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment. AIDS. 2017;31(15):2035-52. doi: 10.1097/QAD.0000000000001574
6. Sun HY, Sheng WH, Tsai MS, Lee KY, Chang SY, Hung CC. Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. World J Gastroenterol. 2014;20(40):14598-614. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14598
7. Merchante N, Rodríguez-Arrondo F, Revollo B, Merino E, Ibarra S, Galindo MJ, et al. Hepatocellular carcinoma after sustained virological response with interferon-free regimens HIV/HCV-coinfect patients. AIDS. 2018;32(11):1423-30. doi: 10.1097/QAD.0000000000001809

8. Merchante N, Rodríguez-Fernández M, Pineda JA. Screening for hepatocellular carcinoma in HIV-patients: current evidence and controversies. *Curr HIV/AIDS Reports*. 2020;17(1):6-17. doi: 10.1007/s11904-019-00475-0
9. Sun J, Althoff KN, Jing Y, Horberg MA, Buchacz K, Gill MJ, et al. Trends in hepatocellular carcinoma incidence and risk among persons with HIV in the US and Canada, 1996-2015. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e2037512. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.37512
10. World Health Organization. *Global Hepatitis Report 2017*. Geneva: World Health Organization; 2017.
11. Tavora LGF, Hyppolito EB, Cruz JNM, Portela NMB, Pereira SM, Veras CM. Hepatitis B, C and HIV co-infections seroprevalence in a northeast Brazilian center. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(4):277-80. doi: 10.1590/S0004-28032013000400007
12. Silva CM, Peder LD, Guelere AM, Horvath JD, Silva ES, Teixeira JVV, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) among human immunodeficiency virus (HIV) -infected patients in an HBV endemic area in Brazil. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0203272. doi: 10.1371/journal.pone.0203272
13. Oliveira SB, Merchán-Hamann E, Amorin LDAF. HIV/AIDS coinfection with the hepatitis B and C viruses in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2014;30(2):433-8. doi: 10.1590/0102-311X00010413
14. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Hepatites Virais 2019*. *Bol Epidemiol [periódico na Internet]*. 2019 Jul [acesso em 2019 Out 21];50(1):3-76. Disponível em: file:///C:/Users/30062/Downloads/boletim_hepatites_2019_c_.pdf
15. Librelotto CS, Simon D, Ikuta N, Lunge VR. Low prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection in a medium size city in southern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(6):689-90. doi: 10.1016/j.bjid.2014.05.014
16. Antonello VS, Antonello ICF, Zaltron RF, Tovo CV. HIV and hepatitis C Virus coinfection. Who is this patient today? *Arq Gastroenterol*. 2016;53(3):180-4. doi: 10.1590/S0004-28032016000300011
17. Tizzot MR, Grisbach CB, Beltrame MH, Messias-Reason IJT. Seroprevalence of HCV markers among HIV infected patients from Curitiba and metropolitan region. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(1):65-71. doi: 10.1590/1806-9282.62.01.65
18. Portelinha Filho AM, Nascimento CU, Tannouri TN, Troiani C, Ascêncio EL, Bonfim R, et al. Seroprevalence of HBV, HCV and HIV co-infection in selected individuals from state of São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(7):960-3. doi: 10.1590/S0074-02762009000700003
19. Carvalho FHP, Coêlho MRCD, Vilella TAS, Silva JLA, Melo HRL. Co-infecção por HIV/HCV em hospital universitário de Recife, Brasil. *Rev Saude Publica*. 2019;43(1):133-9. doi: 10.1590/S0034-89102009000100017
20. Freitas SZ, Soares CC, Tanaka TSO, Lindenber ASC, Teles AS, Torres MS, et al. Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis B infection among HIV-infected patients in the State of MS, Central Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(5):473-80. doi: 10.1016/j.bjid.2014.01.005
21. Santos OP, Souza MR, Borges CJ, Noll M, Lima FC, Barros PS. Hepatites B, C e sífilis: prevalência e características associadas à coinfecção entre soropositivos. *Cogitare Enferm*. 2017;22(3):1-8. doi: 10.5380/ce.v22i3.516
22. Moreira M, Ramos A, Netto EM, Brites C. Characteristics of co-infections by HCV and HBV among Brazilian patients infected by HIV-1 and/or HTLV-1. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(6):661-6. doi: 10.1016/j.bjid.2013.04.009
23. Toscano ALCC, Corrêa MCM. Evolution of hepatitis B serological markers in HIV coinfecting patients: a case study. *Rev Saude Publica*. 2017;51:1-8. doi: 10.1590/S1518-8787.2017051006693
24. Silva VCM. *Estudo da infecção do vírus da Hepatite C em pacientes infectados pelo HIV [dissertação]*. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças; 2016.
25. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV coinfection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS*. 2005;19(6):221-40. doi: 10.1097/01.aids.0000163948.62176.e7
26. Silva VM. *Avaliação e proposta de fluxo de atendimento de coinfectados HIV/HCV em hospital universitário no estado do Rio de Janeiro [dissertação]*. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro- UNIRIO; 2019.
27. Vieira AC, Tizzot MRPA, Santos VLP, Bovo F, Reason IM. Epidemiological analysis of serological markers of hepatitis B in HIV+ patients from Curitiba and metropolitan region. *J Bras Patol Med Lab*. 2015;51(1):17-21. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20150004>
28. Brandão NAA, Pfrimer IAH, Martelli CMT, Turchi MD. Prevalence of hepatitis B and C infection and associated factors in people living with HIV in Midwestern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2015;19(4):426-30. doi: 10.1016/j.bjid.2015.02.001
29. Puga MAM, Bandeira LM, Pompilio MA, Croda J, Rezende GR, Dorisbor LFP, et al. Prevalence and incidence of HCV infection among prisoners in Central Brazil. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0169195. doi: 10.1371/journal.pone.0169195
30. Rachid M, Schechter M. *Manual de HIV/AIDS*. 10. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2017.
31. Souza MG, Passos ADC, Machado AA, Figueiredo JFC, Esmeraldino LE. Co-infecção HIV e vírus da hepatite B: prevalência e fatores de risco. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(5):391-5. doi: 10.1590/S0037-86822004000500004
32. McFaul K, Maghlaoui A, Nzuruba M, Farnworth S, Foxton M, Anderson M, et al. Acute hepatitis C infection in HIV-negative men who have sex with men. *J Viral Hepat*. 2015;22(6):535-8 doi: 10.1111/jvh.12366
33. Marchesini AM, Prá-Baldi ZP, Mesquita F, Bueno R, Buchalla CM. Hepatites B e C em usuários de drogas injetáveis vivendo com HIV em São Paulo, Brasil. *Rev Saude Publica*. 2007;41(Supl2):57-63 doi: 10.1590/S0034-89102007000900010
34. Baltazar CS, Horth R, Boothe M, Sathane I, Young P, Langa DC, et al. High prevalence of HIV, HBsAg and anti-HCV positivity among people who inject drugs: results of the first bio-behavioral survey using respondent-driven sampling in two urban areas in Mozambique. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1022. doi: 10.1186/s12879-019-4655-2

Contribuição dos autores: HEGN, delineamento do estudo, análise de dados e elaboração do manuscrito. GMO, coleta, tabulação, delineamento do estudo e revisão do manuscrito. JJGJ, coleta, discussão de achados e elaboração do manuscrito. FSSB, etapas de execução e discussão de achados. PFM etapas de execução e elaboração do manuscrito. SAOJ, orientação do projeto, delineamento do estudo, elaboração e revisão do manuscrito

Contato para correspondência:
Silvio Assis de Oliveira-Junior

E-mail:
silvio.oliveira-jr@ufms.br

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia no Estado de Mato Grosso do Sul (FUNDECT) e UFMS

Recebido: 11/05/2020

Aprovado: 12/11/2021



Prevalência e fatores associados às lesões esportivas em jovens jogadores de futebol

Sports injuries in young soccer players: prevalence and associated factors

Heloyse Elaine Gimenes Nunes¹; Giuliano Moreto Onaka¹; Jair José Gaspar-Jr¹; Fernando S. Silva Barbosa²; Paula Felipe Martinez¹; Silvio Assis de Oliveira-Junior¹

RESUMO

Introdução: O futebol é a modalidade esportiva mais praticada no mundo com milhões de adeptos, incluindo-se crianças e adolescentes. **Objetivo:** Analisar a ocorrência de lesões esportivas (LEs) e sua relação com fatores associados às lesões em jovens jogadores de futebol. **Método:** A casuística foi constituída por 102 jogadores (de 12 a 18 anos de idade) procedentes de dois clubes de futebol. Foram registradas informações sobre treinamento e antropometria e os dados de LEs foram obtidos por meio de inquérito de morbidade referida. Considerando-se a taxa de LEs por participante (2,4 LEs/ indivíduo), foram estabelecidos dois grupos: Grupo 1 (G1, n=61), constituído por voluntários com histórico de até dois casos de LEs, e Grupo 2 (G2, n=41), com participantes com pelo menos três casos de LEs. **Resultados:** Foram registrados 245 casos de LEs em 81 participantes (prevalência de 79,4%). Trauma foi a principal causa de lesões musculoesqueléticas (56,8%); 74,7% envolveram membros inferiores. Composição corporal e exposição foram diretamente associadas à recorrência de LEs. O G2 mostrou maior massa corporal (G1, 56,7±9,5; G2, 61,6±12,5kg) e maior histórico de prática esportiva (G1, 4,8±2,6; G2, 6,2±2,7 anos) do que o G1. **Conclusão:** A maioria das LEs teve instalação em membros inferiores devido a trauma. Quanto maior o índice de massa corporal e a exposição a treinos, maior a chance de apresentar três ou mais lesões.

Descritores: Futebol; Ferimentos e Lesões; Recidiva.

ABSTRACT

Introduction: Soccer is the most performed sport modality in the world with thousands of practitioners, including children and teenagers. **Objective:** To analyze the occurrence of sports injuries (SIs) and its relationship with associated factors to SIs in young soccer players. **Methods:** The sample comprised 102 players (aged 12 to 18 years old) from two soccer clubs. Information on training and anthropometry was recorded, and SIs data were obtained by means of a referred morbidity survey. Considering the rate of SIs per participant (2.4 SIs/ individual), two groups were established: Group 1 (G1, n=61), composed of volunteers with a history of up to two cases of SIs, and Group 2 (G2, n=41), with participants with at least three cases of SIs. Student t and Fisher tests were used to compare groups; SI occurrences were analyzed by descriptive methods. Binary logistic regression was employed to evaluate the relationship among associated factors and SI occurrences in young soccer players. **Results:** A total of 245 cases of SIs were reported by 81 volunteers (79.4%). Contact was the main cause of musculoskeletal injuries (56.8%); 74.4% of SI included lower limbs. Body composition and exposure were directly associated with SIs recurrence. G2 presented higher body weight (G1, 56.7±9.5; G2, 61.6±12.5kg) and sport practice (G1, 4.8±2.6; G2, 6.2±2.7 years) than G1. **Conclusion:** Most LEs had lower limb installment due to trauma. The higher the body mass index and exposure to training, the greater the chance of presenting three or more injuries.

Descriptors: Soccer; Wounds and Injuries; Recurrence.

INTRODUÇÃO

O futebol é a modalidade esportiva mais praticada no mundo com milhões de adeptos de diferentes idades, especialmente, crianças e adolescentes incentivadas por pais e/ou responsáveis, com a justificativa de que a prática esportiva é segura e promove benefícios à saúde¹⁻². Qualidades como resistência, velocidade, agilidade, flexibilidade e força configuram requisitos essenciais do futebol³.

O jogo de futebol é também caracterizado por contato físico e demandas físico-motoras específicas, como corrida, saltos, aterrissagens, momentos de aceleração e desaceleração, mudanças de direção, chutes e pivoteios^{3,4}. A constante exposição às sobrecargas gestuais pode repercutir em riscos variados à integridade física de crianças e jovens futebolistas⁵, considerando-se que o crescimento e maturação biológica são ainda incompletos nessas faixas etárias⁶.

As exigências físicas são, portanto, fatores extrínsecos associados à instalação de lesões esportivas (LEs) em jovens jogadores de futebol⁸. A fisiopatologia de LEs integra também variáveis intrínsecas, como idade e histórico prévio de LEs^{8,9}. Sobre a faixa etária, embora muitas investigações tenham documentado a ocorrência de LEs em jogadores adultos¹⁰⁻¹¹, estudo recente mostrou que futebolistas jovens têm maior incidência de LEs, quando comparados aos profissionais¹². Contudo, não foram encontrados trabalhos que tenham publicado a relação entre histórico de lesões prévias e susceptibilidade às LEs em jovens jogadores de futebol.

Levando-se em conta que o elevado risco de LEs do futebol gera preocupações para treinadores, educadores e pais/responsáveis por jovens atletas⁷; o presente trabalho foi proposto para analisar a ocorrência de LEs em jovens jogadores de futebol de campo. Buscou-se também verificar a associação entre casos retrospectivos de LEs e potenciais fatores associados às lesões comuns a jovens jogadores de futebol.

MÉTODOS

Esta investigação é um estudo descritivo observacional, do tipo transversal retrospectivo. A coleta de informações foi realizada entre outubro/2014 e maio/2015 e no próprio local de treinamento. Sobretudo, respeitando o caráter retrospectivo, foram consideradas LEs ocorridas nos últimos cinco anos, desde 2010¹³. A casuística foi constituída por meio de amostragem de conveniência, preenchida por 102 jogadores (de 12 a 18 anos) das categorias de base de dois clubes esportivos da cidade de Dourados, estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. Como critério de inclusão, estabeleceu-se um histórico de treinamento regular de pelo menos 12 meses. A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) sob parecer de número 1.006.805 CAAE 34019614.8.0000.0021. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado pelos participantes com 18 anos já completos e pelos responsáveis legais dos menores de 18 anos. Estes participantes também assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE).

Assim, a estatura foi analisada com uso de uma trena metálica flexível fixada a uma parede. A aferição da massa corporal foi realizada por meio de balança digital. Para efeito de estudo, foram consideradas LEs qualquer queixa física resultante de jogo ou treinamento, independente da necessidade de atenção médica e/ou afastamento¹⁴. O registro de dados sobre LEs foi feito com utilização de inquérito de morbidade referida¹⁵⁻¹⁷. Considerando-se a taxa de ocorrência de LEs por participante em toda a amostra (2,4 LE/indivíduo), foram estabelecidos dois grupos: G1, com sujeitos que relataram até dois casos retrospectivos de LEs, e G2, com participantes com histórico superior a dois casos de LEs (≥ três lesões). Foram registradas as informações gerais relativas à natureza, local anatômico e mecanismo de instalação, em conformidade com procedimentos de estudos prévios^{13,15,17,18}. Sendo assim, os mecanismos integraram situações de trauma e não trauma; contato direto e indireto foram classificadas como trauma¹⁸.

Para analisar características antropométricas e de treinamento, utilizou-se teste t de Student. A distribuição amostral, segundo fatores e grupo, foi analisada empregando-se o Teste Exato de Fisher. A distribuição de LEs, segundo ocorrência e recorrência, e caracterização foram analisadas de forma descritiva. Para identificar os fatores associados às condições de recorrência de LEs, foi utilizada regressão logística binária com estimativa de *oddsratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). O ajuste das variáveis foi realizado pelo método *backward*, considerando $p \leq 0,20$ no teste de WaLE para

entrada da variável no modelo. Para todos os testes estatísticos foi considerado p -valor $\leq 0,05$.

RESULTADOS

Foram registrados 245 casos de LE relatados por 81 participantes (prevalência de 79,4%). Cerca de quatro de cada 10 voluntários relataram importante histórico de recorrência de LE (≥ três casos); 40,2% (n=41) reportaram taxa de 3,8 LE/atleta. Outros 33,3% (n=34) apresentaram pelo menos dois casos de LEs, enquanto que 20,6% (n=21) relataram um caso de LE. Na Tabela 1, são apresentados os resultados de antropometria, as características de treino e a ocorrência de LEs. Além de maior taxa de LEs, o G2 mostrou maior massa corporal, IMC e tempo de treinamento do que G1 ($p < 0,05$).

Na Tabela 2, é apresentada a associação entre características intrínsecas e ocorrência de LE.

Tabela 1. Características antropométricas, de treinamento e histórico de lesões musculoesqueléticas esportivas (LE) do período de 2010-2015, segundo grupo de estudo, em jovens jogadores de futebol da cidade de Dourados, estado de Mato Grosso do Sul, Brasil.

Variáveis	Grupo		p-valor
	G1 (n=61)	G2 (n=41)	
Faixa etária (anos)			
12-15	40 (69,0%)	18 (31,0%) #	0,02
16-18	20 (46,5%) †	23 (53,5%) †	
Massa Corporal (kg) *	56,7 ± 9,5	61,6 ± 12,5 #	0,03
Estatura (m) *	1,67 ± 0,08	1,69 ± 0,11	0,41
IMC (kg/m²) *	20,0 ± 2,2	21,2 ± 2,3 #	0,01
Carga semanal de treino (h) *	8,2 ± 3,1	8,2 ± 2,9	0,81
Tempo de treinamento (anos) *	4,8 ± 2,6	6,2 ± 2,7 #	0,02
Casos de lesão (n)	89	156	-
Recorrências de lesão (n)	1	10	-
Taxa de lesão/ participante	1,46	3,80	-

IMC, índice de massa corporal; G1, grupo de participantes com relato de até dois casos retrospectivos de LE; G2, grupo de participantes com relato de três ou mais casos retrospectivos de LE. Valores de faixa etária apresentados em frequência absoluta e relativa (%); † $p \leq 0,05$ em relação à faixa etária de 12-15 anos; # $p \leq 0,05$ em comparação ao G1, na mesma faixa etária; Teste Exato de Fisher; * valores apresentados em média ± desvio-padrão; # $p \leq 0,05$ em relação ao G1, Teste t de Student para amostras independentes.

Tabela 2. Regressão logística bruta e ajustada para fatores associados à ocorrência acumulada de lesões musculoesqueléticas do período de 2010-2015 em jovens jogadores de futebol da cidade de Dourados, estado de Mato Grosso do Sul, Brasil.

Variáveis	Análise Bruta		Análise Ajustada [§]	
	RC (IC)	p-valor	RC (IC)	p-valor
Idade (anos)				
12-15	1,00	0,02	1,00	0,42
16-18	2,55 (1,12-5,78)		1,48 (0,56-3,93)	
Federado				
Não	1,00	0,05	1,00	0,41
Sim	2,26 (0,99-5,14)		1,52 (0,55-4,20)	
IMC (kg/m²)	1,26 (1,04-1,52)	0,16	1,23 (1,01-1,50)	0,03 *
Carga horária de treino (semanal)	1,01 (0,87-1,15)	0,90	1,19 (1,01-1,40)	0,03 *
Tempo de treinamento (anos)	1,21 (1,03-1,42)	0,01	0,92 (0,78-1,07)	0,30

IMC, índice de massa corporal; RC, razão de chance; IC, intervalo de confiança; § análise ajustada pela idade, IMC e variáveis do treinamento (condição federativa, carga horária e tempo de treinamento); * $p \leq 0,05$.

A Tabela 3 apresenta dados referentes às lesões esportivas, segundo natureza, mecanismo, local anatômico, condição de ocorrência e grupo de estudo.

Tabela 3. Distribuição absoluta e relativa (%) de lesões musculoesqueléticas esportivas do período de 2010-2015, segundo natureza, mecanismo, local anatômico, condição de ocorrência e grupo de estudo em jovens jogadores de futebol da cidade de Dourados, estado de Mato Grosso do Sul, Brasil.

Variáveis	Grupo	Natureza					
		Muscular	Articular	Óssea	Tendínea	Inespecífica	
Mecanismo	Trauma	G1	17 (17,3%)	15 (15,3%)	10 (33,3%)	1 (16,7%)	5 (38,5%)
		G2	28 (28,6%)	34 (34,7%)	16 (53,4%)	1 (16,7%)	7 (53,8%)
	Não-Trauma	G1	19 (19,4%)	20 (20,4%)	0 (0,0%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)
		G2	34 (34,7%)	29 (29,6%)	4 (13,3%)	2 (33,3%)	1 (7,7%)
Local anatômico	C. Pescoço	G1	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (41,7%)
		G2	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (58,3%)
	Tronco	G1	4 (4,1%)	1 (1,0%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		G2	8 (8,2%)	4 (4,1%)	4 (13,3%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)
	MMSS	G1	0 (0,0%)	2 (2,0%)	3 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		G2	6 (6,1%)	9 (9,2%)	4 (13,3%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)
	MMII	G1	32 (32,6%)	32 (32,7%)	5 (16,7%)	3 (50,0%)	0 (0,0%)
		G2	48 (49,0%)	49 (50,0%)	12 (40,0%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)
Ocorrência	Primária	G1	36 (36,7%)	34 (34,7%)	10 (33,3%)	3 (50,0%)	5 (41,7%)
		G2	59 (60,2%)	57 (58,2%)	20 (66,7%)	3 (50,0%)	7 (58,3%)
	Recidiva	G1	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		G2	3 (3,1%)	6 (6,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)

C. Pescoço, cabeça e pescoço; MMSS, membros superiores; MMII, membros inferiores; G1, grupo de participantes com relato de até dois casos retrospectivos de lesão musculoesquelética esportiva; G2, grupo de participantes com relato de três ou mais casos retrospectivos de lesão musculoesquelética esportiva.

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi analisar a prevalência de LEs e a relação entre fatores associados e recorrência de LEs em jovens futebolistas. Entre os resultados, IMC e exposição foram os principais fatores associados à recorrência de LEs; em geral, quanto maior IMC e carga de treino, maiores as chances de histórico de três ou mais casos de LEs. Lesões musculoesqueléticas em membros inferiores e decorrentes de trauma integraram os principais índices de prevalência em ambos os grupos.

Estudo similar realizado em Porto Alegre, sul do Brasil, com 188 atletas de futebol (11-17 anos), mostrou prevalência de 8,1% para três lesões ou mais, 18,7% para duas lesões e 73,2% para uma lesão¹⁹. Em pesquisa realizada com 1.230 adolescentes suecos, verificou-se prevalência de 27% para quatro ou mais LEs, 59% para duas ou mais LEs e 77% para um ou mais casos (idade entre 15 a 18 anos)²⁰. Essas divergências podem decorrer de condições metodológicas, como diferentes definições para LEs e/ou diferenças amostrais relacionadas à maturação biológica²¹. Adolescentes em fases mais avançadas de maturação (com maiores níveis hormonais) tendem a desenvolver desequilíbrios no desenvolvimento de força muscular e, conseqüentemente, mostram maior susceptibilidade a LEs²². Sugere-se que estudos futuros considerem o controle desta variável nas análises de dados de adolescentes.

Considerando-se a natureza das lesões, os agravos musculoesqueléticos de natureza muscular e articular em membros inferiores (74,7%) constituíram os principais achados. Recente investigação mostrou que jogadores de futebol apresentavam maior prevalência de lesões de natureza musculoesquelética, em segmentos articulares (59,8%) e musculares (30,7%)²³. As demandas físicas e características inerentes ao futebol podem contribuir para o maior número de lesões musculoesqueléticas¹¹. Com efeito, trauma foi o principal mecanismo etiológico de LEs (Tabela 3). Estudos prévios documentaram resultados similares aos obtidos neste trabalho^{15,17}.

A identificação de fatores que estejam interferindo na saúde dos atletas, como desequilíbrios musculares, déficits de flexibilidade, fadiga precoce, presença de lesões anteriores e exposição excessiva, pode fundamentar a inserção de práticas preventivas no treinamento competitivo^{16,24}.

Nesse sentido, IMC constituiu uma das características que estiveram associadas ao histórico de acúmulo de LE. Conforme estudos prévios^{20,25}, praticantes de futebol com maiores valores de IMC tendem a apresentar maior chance de desenvolver LEs. Além de maior sobrecarga articular, é possível que indivíduos com maior IMC tenham controle postural deficitário, conferindo menor equilíbrio, coordenação gestual e aptidão física (fadiga precoce)². Contudo, estes fatores podem ser modificados para prevenir o risco de lesões de indivíduos com maiores valores de IMC, independentemente de redução da massa corporal²⁰.

A exposição ao futebol foi outro fator associado à recorrência de LEs. Considerando-se a idade, outros trabalhos documentaram exposição entre 7-9 horas de treino semanal^{19,20}. Porém, os resultados são controversos, pois os autores não encontraram relação entre exposição e LEs. Em outra pesquisa, o tipo de gramado (natural ou sintético) despontou como principal fator associado às lesões, sendo que os atletas que treinavam mais tempo em gramado sintético apresentaram maiores riscos de lesões²⁶. Os autores ressaltaram a necessidade de investigar algumas características relacionadas aos gramados sintéticos, como exposição e adequação às recomendações estabelecidas pela Federação Internacional de Futebol (FIFA)²⁶. Mais estudos são necessários para esclarecer se outros fatores extrínsecos são potenciais causas de recorrência de LEs em jovens jogadores de futebol.

CONCLUSÃO

A maioria das lesões em jovens jogadores de futebol foi de natureza musculoesquelética em membros inferiores derivada de situações de contato (trauma). Em termos de fatores associados, em geral, quanto maior o IMC e a exposição à prática de futebol, maiores são as chances de recorrência de lesões em jovens atletas.

Fontes de Financiamento

Este estudo contou com financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul (FUNDECT) e Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

REFERÊNCIAS

- Kumar B, Robinson R, Till S. Physical activity and health in adolescence. *Clin Med (Lond)*. 2015;15(3):267-72. doi:10.7861/clinmedicine.15-3-267
- McLeod TV, Israel M, Christino MA, Chung JS, McKay SD, Lang PJ, et al. Sport participation and specialization characteristics among pediatric soccer athletes. *Orthop J Sports Med*. 2019;27(7(3):2325967119832399. doi: 10.1177/2325967119832399
- Braz TV, Borin JP, Spigolon LMP, Cunha SA, Cavaglieri CR, Gomes AC. Alteração da velocidade em jovens futebolistas brasileiros no período competitivo e sua relação com o conteúdo de treinamento. *Rev Andal Med Deporte*. 2015;8(3):103-8. doi:10.1016/j.ramd.2015.02.001
- Matzenbacher F, Pasquarelli BN, Rabelo FN, Stanganelli LCR. Demanda fisiológica no futsal competitivo. Características físicas e fisiológicas de atletas profissionais. *Rev Andal Med Deporte*. 2014;7(3):122-31. doi:10.1016/S1888-7546(14)70074-7
- Nwosu C. Tibial fractures following participation in recreational football: Incidence and outcome. *Niger J ClinPract*. 2019;22(4):492-5. doi: 10.4103/njcp.njcp_148_18
- Nieczuja-Dwojicka J, Siniarska A, Koziel S, Marchewka J, Zablocka R. Age at maturation, body structure and their relationship with socioeconomic factors. *Anthropol Anz*. 2018;75(4):263-70. doi: 10.1127/anthranz/2018/0873
- Chena M, Rodríguez ML, Bores AJ, Ramos-Campo DJ. Effects of a multifactorial injuries prevention program in young Spanish football players. *J Sports Med Phys Fitness*. 2019;59(8):13-53-62. doi: 10.23736/S0022-4707.19.09219-3
- Bahr R, Krosshaug T. Understanding injury mechanisms: a key component of preventing injuries in sport. *Br J Sports Med*. 2005;39(6):324-9. doi: 10.1136/bjsm.2005.018341
- Abbott W, Brownlee TE, Harper LD, Naughton RJ, Richardson A, Clifford T. A season long investigation into the effects of injury, match selection and training load on mental wellbeing in professional under 23 soccer players: a team case study. *Eur J Sport Sci*. 2019;19(9):1250-6. doi: 10.1080/17461391.2019.1600586
- Lundblad M, Häggglund M, Thomeé C, Hamrin Senorski E, Ekstrand J, Karlsson J, et al. Medial collateral ligament injuries of the knee in male professional football players: a prospective three-season study of 130 cases from the UEFA Elite Club Injury Study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2019;27:3692-8. doi: 10.1007/s00167-019-05491-6
- Ekstrand J, Häggglund M, Waldén M. Epidemiology of muscle injuries in professional football (soccer). *Am J Sports Med*. 2011;39(6):1226-32. doi:10.1177/0363546510395879
- Pfirschmann D, Herbst M, Ingelfinger P, Simon P, Tug S. Analysis of injury incidences in male professional adult and elite youth soccer players: a systematic review. *J Athl Train*. 2016;51(5):410-24. doi:10.4085/1062-6050-51.6.03
- Gonçalves MVP, Onaka GM, Graças D, Carregaro RL, Martinez PF, Oliveira-Junior SA. Epidemiologia de lesões musculoesqueléticas em praticantes amadores de futebol. *Motricidade*. 2016;11(4):134-41. doi:10.6063/motricidade.6140
- Fuller CW. Modeling the impact of players' workload on the injury-burden of English Premier League football clubs. *Scand J Med Sci Sports*. 2018;28(6):1715-21. doi: 10.1111/sms.13078
- Silveira KP, Assunção VHS, Guimarães Júnior NP, Barbosa SRM, Santos MLM, Christofoletti G, et al. Nosographic profile of soccer injuries according to the age group. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2013;15(4):476-85. doi:10.5007/1980-0037.2013v15n4p476
- Sena DA, Ferreira FM, Melo RHG, Taciro C, Carregaro RL, Oliveira Júnior SA. Análise da flexibilidade segmentar e prevalência de lesões no futebol segundo faixa etária. *Fisioter Pesq*. 2013;20(4):343-8. doi:10.1590/S1809-29502013000400007
- Onaka GM, Gaspar-Jr JJ, Graças D, Barbosa FSS, Martinez PF, Oliveira-Junior SA. Sports injuries in soccer according to tactical position: a retrospective survey. *Fisioter Mov*. 2017;30(Supl1):S249-57. doi:10.1590/1980-5918.030.S01.AO24
- Vanderlei FM, Vanderlei LCM, Bastos FN, Netto Júnior J, Pastre CM. Characteristics and associated factors with sports injuries among children and adolescents. *Braz J Phys Ther*. 2014;18(6):530-7. doi: 10.1590/bjpt-rbf.2014.0059
- Souza LAG, Morimoto T, Von Mühlen P, Gonçalves TC, Felipe PS, Karolczak APB. Relation between performance in side bridge and injuries in amateur soccer. *Fisioter Mov*. 2015;28(3):447-57. doi:10.1590/0103-5150.028.003.AO03
- Dahlström O, Backe S, Ekberg J, Janson S, Timpka T. Is "football for all" safe for all? cross-sectional study of disparities as determinants of 1-year injury prevalence in youth football programs. *PLoS One*. 2012;7(8):e43795. doi:10.1371/journal.pone.0043795
- Kunratha CA, Gonçalves E, Teoldo I, Barbosa MAM. Maturação somática e aptidão física em jovens jogadores de futebol. *Rev Andal Med Deporte*. 2017;10(4):187-91. doi:10.1016/j.ramd.2016.01.002
- Mersmann F, Bohm S, Arampatzis A. Imbalances in the development of muscle and tendon as risk factor for tendinopathies in youth athletes: a review of current evidence and concepts of prevention. *Front Physiol*. 2017;8:987. doi:10.3389/fphys.2017.00987
- Nunes GS, Hauptenthal A, Karloh M, Vargas VZ, Hauptenthal DPS, Wageck B. Sport injuries treated at a physiotherapy center specialized in sports. *Fisioter Mov*. 2017;30(3):579-85. doi:10.1590/1980-5918.030.003.AO16
- Alonso J-M, Edouard P, Fischetto G, Adams B, Depiesse F, Mountjoy M. Determination of future prevention strategies in elite track and field: analysis of Daegu 2011 IAAF Championships injuries and illnesses surveillance. *Br J Sports Med*. 2012;46(7):505-14. doi:10.1136/bjsports-2012-091008
- Barbosa Filho VC, Oppa DF, Mota J, Mendes de Sá SA, Silva Lopes A. Predictors of health-related quality of life among Brazilian former athletes. *Rev Andal Med Deporte*. 2018;11(1):23-9. doi:10.1016/j.ramd.2016.02.010
- Aoki H, Kohno T, Fujiya H, Kato H, Yatabe K, Morikawa T, et al. Incidence of injury among adolescent soccer players: a comparative study of artificial and natural grass turfs. *Clin J Sport Med*. 2010;20(1):1-7. doi:10.1097/JSM.0b013e3181c967cd

Contribuição dos autores: PCE: delineamento do estudo, orientação do projeto, discussão dos achados e elaboração do manuscrito. CHD coleta, tabulação, discussão dos achados e elaboração do manuscrito. CAD coleta, tabulação, discussão dos achados e elaboração do manuscrito. BPCR orientação do projeto.

Agradecimento: Agradecemos ao Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto pela oportunidade e por todos os ensinamentos ministrados.

Conflito de interesses: Não

Contato para correspondência:
Carlos Henrique Dosualdo

E-mail:
carloshdosualdo@gmail.com

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 19-08-2020

Aprovado: 10-03-2021



Transfusão maciça no paciente traumatizado com contusão pulmonar: relato de caso

Massive transfusion in traumatized patient with pulmonary contusion: case report

Paulo Cesar Espada¹, Carlos Henrique Dosualdo¹, Caique Alberto Dosualdo¹, Bruno Peron Coelho da Rocha¹

RESUMO

Introdução: A contusão pulmonar é uma condição frequentemente associada ao paciente politraumatizado, caracterizando-se como uma causa importante de lesão pulmonar aguda. Nos casos mais graves, pode desencadear síndrome do desconforto Respiratório Agudo (SDRA), associada a uma grande morbimortalidade. Ademais, é comum que nos casos de politrauma se necessite do disparo do protocolo de transfusão maciça. A transfusão de hemoderivados também está associada à geração de lesão pulmonar aguda, seja por mecanismos inflamatórios imunitários, como a lesão pulmonar aguda associada à transfusão e mecanismos atrelados à resposta inata, seja por reposição volêmica excessiva ou sepse. Pacientes que apresentam contusão pulmonar e necessitam de transfusão maciça apresentam uma combinação importante de elementos que podem induzir a lesão inflamatória dos pulmões, o que pode representar uma maior morbimortalidade para o paciente. **Objetivo:** Com o relato de caso em questão, fazer uma breve discussão sobre a necessidade de ativação de protocolo de transfusão maciça em pacientes com contusão pulmonar, além de relatar suas possíveis consequências e cuidados que a serem tomados. **Relato do Caso:** Descreve-se o caso de paciente com contusão pulmonar, evoluído com síndrome de angústia respiratória aguda, atendida em serviço de emergência do Hospital de Base de São José do Rio Preto, Brasil. **Conclusão:** Ao ponderar benefícios e malefícios a respeito da realização da transfusão sanguínea e transfusão maciça, há uma tendência a favor de seu uso rotineiro nos serviços de emergências sustentado por protocolos bem estabelecidos. Faz-se necessária, entretanto, a realização de novos estudos a fim de reduzir as complicações associadas à transfusão.

Palavras-Chave: Choque; Lesão Pulmonar Aguda; Transfusão de Sangue.

ABSTRACT

Introduction: We can often associate pulmonary contusion with polytrauma patients and a significant cause of acute lung injury. More severe cases can trigger Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), related to expressive morbidity and mortality. Besides, it is necessary to activate the massive transfusion protocol. We can associate transfusion with the emergence of acute lung injury, either by inflammatory immune mechanisms, such as transfusion-associated acute lung injury, and mechanisms linked to the innate response, either by excessive volume replacement or sepsis. Patients who have pulmonary contusion and require massive transfusion have an essential combination of elements that can induce inflammatory lung injury, representing higher morbidity and mortality. **Objective:** To alert the need to activate Massive Transfusion Protocol in patients with pulmonary contusion and list its likely consequences and care taken in these cases. **Case Report:** Description of a patient's issue with pulmonary contusion and Acute Respiratory Distress Syndrome, seen in an emergency service at the Base Hospital of São José do Rio Preto. **Conclusion:** Considering the benefits and harms regarding blood transfusion and massive transfusion, there is a tendency for its routine use in emergency services supported by well-established protocols. However, further studies are necessary to reduce transfusion-related complications.

Keywords: Shock; Acute Lung Injury; Blood Transfusion.

INTRODUÇÃO

O acúmulo de líquido no pulmão associado à lesão pulmonar aguda, no contexto de politraumas e trauma de tórax, é um fator que contribui para uma maior morbimortalidade de pacientes, requerendo cuidados intensivos para a manutenção de uma oxigenação adequada dos tecidos¹⁻². Neste sentido, muitas causas de acúmulo de líquido no parênquima vêm sendo estudadas, com o objetivo de identificar precocemente fatores de risco envolvidos e de estabelecer um melhor direcionamento da conduta médica.

Pode-se elencar algumas das principais causas de edema pulmonar associadas ao trauma presentes na literatura, englobando tanto causas diretas ou associadas a outros fatores, a exemplo de contusão pulmonar, sepse, reposição volêmica excessiva, protocolo de transfusão maciça, lesão pulmonar aguda relacionada com transfusão (transfusionrelatedacutelunginjury, TRALI), choque hipovolêmico, falha cardíaca, dentre outros²⁻³.

A contusão pulmonar é entendida como uma entidade associada ao trauma torácico, ocasionada por dano direto ou indireto ao

parênquima pulmonar. A lesão se caracteriza pela presença de edema e hemorragia alveolar, com comprometimento estrutural e fisiológico das unidades funcionais pulmonares⁴. Essa lesão se manifesta dentro de 24h após o trauma e é acompanhada por uma reação inflamatória a princípio local (lesão pulmonar aguda), e geralmente cursa com complicações em graus variados como hipoxemia, hipercapnia, redução da complacência pulmonar, distúrbio de ventilação/perfusão tipo shunt e o próprio acúmulo de líquido intra-alveolar⁵. A lesão tende à evolução em até sete dias, regredindo em no máximo duas semanas⁴.

Essa entidade ocorre principalmente no politrauma, apesar de também ocorrer no trauma torácico isolado, acometendo principalmente homens e uma população mais jovem (3ª a 4ª décadas)⁴⁻⁶. Seu principal mecanismo é o de desaceleração envolvendo alta energia, o que é frequentemente verificado em acidentes automobilísticos e quedas de grandes alturas⁵⁻⁶. As manifestações clínicas da contusão pulmonar são variadas, sendo que o paciente pode se apresentar desde um estado assintomático com lesão visível somente por exames de imagem, ou então se apresentar com dispnéia, taquicardia, taquipneia, tosse, e até mesmo broncorreia e hemoptise. Evidentemente, existem lesões tipicamente associadas devido ao próprio mecanismo de trauma, como a fratura de costelas, contusões na parede torácica e enfisema subcutâneo⁴⁻⁵. Dentre as principais complicações da contusão pulmonar, estão a pneumonia e a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)⁴.

A SDRA é uma disfunção muito grave que pode ser compreendida como o estágio final de uma lesão pulmonar aguda¹. O mecanismo de ambas as condições inclui a presença de uma reação inflamatória associada a uma intensa atividade neutrofílica de início agudo e cursando com aumento da permeabilidade vascular pulmonar que não pode ser explicada por hipertensão pulmonar ou sobrecarga de átrio esquerdo, sendo que a SDRA se caracteriza por um processo difuso de lesão da membrana alvéolo-capilar e edema intra-alveolar que pode gerar repercussões negativas por dias ou semanas⁷. A reação inflamatória difusa que acomete o pulmão está associada à produção de grande quantidade de mediadores inflamatórios, capazes de gerar uma reação inflamatória sistêmica e complicar com falência de outros órgãos⁴.

Existem vários fatores de risco para a lesão pulmonar aguda e SDRA, associados ou não a situações de trauma, como sepse (principal causa isolada), contusão pulmonar, fraturas de múltiplas costelas, bypass cardiopulmonar, lesões de isquemia/reperfusão e a própria transfusão sanguínea, não requerendo transfusão maciça¹. O manejo dessa síndrome é complexo, envolvendo um tratamento precoce de suporte com melhora do perfil respiratório através de respiração mecânica com manobras de recrutamento alveolar e posição prona⁷⁻⁸.

Conforme o citado acima, a transfusão sanguínea é uma condição que vem sendo cada vez mais associada direta ou indiretamente com a lesão pulmonar aguda, independentemente da ocorrência de transfusão maciça¹. Existem vários mecanismos conhecidos que procuram explicar essa relação, sendo importante citar a TRALI (associado à imunidade específica), mecanismos de resposta imune envolvendo a resposta inata, o mecanismo de imunossupressão induzido pela transfusão e que pode cursar com sepse e mecanismos de sobrecarga volêmica¹.

TRALI pode ser definida como uma lesão pulmonar aguda associada à transfusão sanguínea, relacionada a uma ligação de imunoglobulinas anti-HLA do doador com elementos pulmonares, permitindo o recrutamento de neutrófilos do receptor e resposta inflamatória com vasodilatação, iniciando após até seis horas da transfusão^{2,9-10}. Esta entidade é mais frequentemente observada quando o doador é do

sexo feminino (principalmente múltiparas) e quando existe transfusão de plasma fresco congelado ou concentrado de crioprecipitados. No entanto, os critérios para a sua definição nos dias atuais são bastante rígidos, acarretando no subdiagnóstico desta doença, uma vez que é definida quando não existem outros fatores de risco para o aparecimento de lesão e edema pulmonar^{1,10}.

No que diz respeito à transfusão maciça, complicações como hipotermia, alterações de coagulação, bem como alterações de acidose e piora da perfusão periférica pela transfusão de sangue estocado a um longo período também podem ocorrer¹¹.

Desta forma, este presente artigo apresenta como objetivo relatar um caso e alertar quanto à possibilidade da necessidade de ativação de protocolo de transfusão maciça em pacientes com contusão pulmonar, suas possíveis consequências e cuidados a serem tomados

RELATO DO CASO

O questionamento exposto ocorreu para a equipe de trauma do Hospital Base de São José do Rio Preto – SP, durante o atendimento de uma paciente do sexo feminino, de 28 anos, encaminhada via Grupo de Resgate e Atendimento às Urgências (GRAU) após a ocorrência de uma colisão entre carro e caminhão.

Durante o atendimento pré-hospitalar, foi detectada escala de coma de Glasgow (ECG) igual a 15, além de pressão arterial de 70/50 mmHg, sendo realizada a infusão local de 1000 mL de ringer lactato e 1,0 grama de Ácido Tranexâmico. Na admissão hospitalar, apesar de não haver sangramento ativo evidente, a paciente persistia com pressão arterial de 80/50 mmHg e frequência cardíaca de 100 bpm. O *focused assessment with sonography for trauma* (FAST) realizado na sala do trauma foi positivo no espaço hepatorenal. Neste momento, com o ABC Score de 2 pontos e o Shock Index de 1,25, foi ativado o protocolo de transfusão maciça, além de reparação com 1000 mL de ringer lactato e solicitado exames laboratoriais e de imagem.

Os exames laboratoriais na admissão foram: glicose 158 mg/dL, creatinina 1,2 mg/dL, CPK 682 IU/L, potássio 3,3 mEq/L, sódio 140 mEq/L, beta-HCG 0,100 UI/L, hemoglobina 8,2 g/dL, hematócrito 24,7%, plaquetas 256.000/mm³, TTPA 35,9 segundos, TAP 18,8 segundos (INR 1,61), fibrinogênio 145 mg/dL; gasometria arterial: pH 7,41, PO₂ 62,4 mmHg, PCO₂ 28,4 mmHg, HCO₃ 18,3 mEq/L, BE -6,1, SatO₂ 91,3%, lactato 2,3 mg/dL. A radiografia de tórax na emergência detectou infiltrado peribroncovascular em região para-hilar direita, opacidade difusa do pulmão esquerdo e discreto velamento do seio costofrênico esquerdo (Figura 1).

Após uma melhora hemodinâmica, a paciente foi levada à tomografia, sendo identificado – Tórax: pequeno derrame pleural bilateral, pneumotórax não hipertensivo bilateral, fratura de esterno e contusão pulmonar extensa bilateral, mas mais importante à esquerda (Figura 1); Abdome: contusão hepática grau III, com laceração dos segmentos V e VIII com 7,2 cm de profundidade, além de contusão renal grau IV (Figura 1).

Uma hora após o início do protocolo de transfusão maciça, a paciente apresentou redução da saturação de oxigênio no sangue, além de apresentar sintomas como dispnéia e esforço respiratório. Uma nova gasometria arterial e outra radiografia de tórax evidenciaram evidenciou: pH 7,40, PO₂ 39,0 mmHg, PCO₂ 31,0 mmHg, HCO₃ 18,8 mEq/L, BE -4,6, SatO₂ 73,6% e lactato de 2,6 mg/dL. A referida radiografia de tórax, realizada cerca de uma hora após o início da transfusão, mostrou uma piora significativa das alterações radiológicas previamente encontradas, com lesões interstício-alveolares bilaterais e difusas, mais importantes em pulmão esquerdo (Figura 1). Os resultados motivaram a equipe a interromper o protocolo

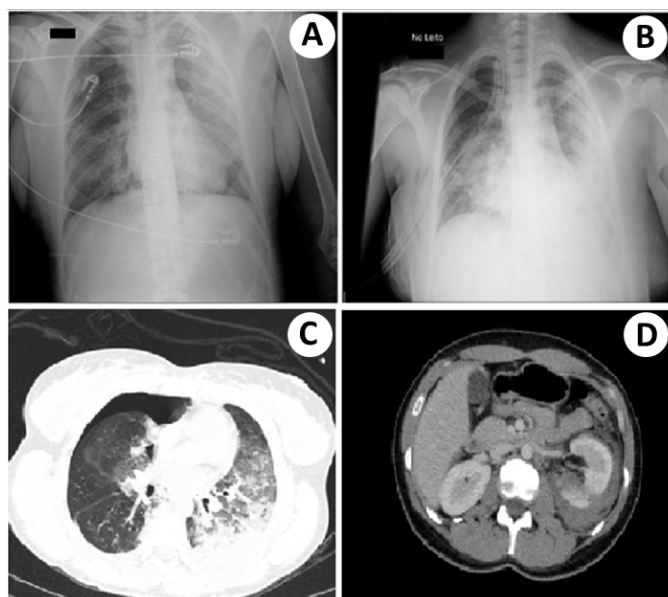


Figura 1. Imagens de raios X nas projeções pósterio-anteriores do tórax (A, B) e tomografia computadorizada do tórax (C) e abdômen (D) de paciente que apresentou contusão pulmonar e foi tratada com transfusão maciça. À esquerda (A, C), imagens obtidas antes do início do protocolo de transfusão maciça. À direita (B, D), imagens obtidas após o início do protocolo de transfusão maciça. Em D, evidenciado traumatismo em rim esquerdo e fígado.

de transfusão maciça e continuar a reposição volêmica com pequena quantidade de solução cristalóide e ventilação não invasiva (VNI) à pressão positiva, com melhora do perfil de oxigenação sanguínea, além do tratamento não operatório das lesões hepática e renal.

Quatro dias após a internação em unidade de terapia intensiva e com VNI, foi indicada sedação e intubação orotraqueal pela piora do perfil da gasometria arterial e do perfil das radiografias de tórax em detrimento das medidas de suporte adotadas. No momento da indicação da intubação orotraqueal, a gasometria arterial se apresentava da seguinte forma: pH 7,44, PO_2 75,7 mmHg, PCO_2 30,5 mmHg, HCO_3 20,4 mEq/L, BE -1,9, $SatO_2$ 94,8% e lactato de 1,0 mg/dL; lembrando que a referida gasometria arterial foi realizada na vigência de VNI.

Foi realizada uma gasometria arterial de controle após a intubação: pH 7,27, PO_2 139,8 mmHg, PCO_2 50,1 mmHg, HCO_3 22,2 mEq/L, BE -4,1, $SatO_2$ 97,5%, lactato 1,4 mg/dL. Após a intubação, a paciente obteve melhora progressiva nos perfis de gasometria arterial e nas imagens radiológicas do tórax nos dias seguintes, sendo indicada a extubação após 4 dias. A paciente evoluiu bem, sendo que um dia após a extubação foi direcionada à enfermaria do Trauma, onde fez desmame de VNI. A paciente teve alta hospitalar após 22 dias de internação, não apresentando outras complicações.

DISCUSSÃO

Transfusão sanguínea e complicações pulmonares

Na atual conjuntura do atendimento ao trauma de tórax ou ao politrauma, podemos definir diversos fatores de risco para o desenvolvimento de uma lesão pulmonar aguda, com evolução para uma SDRA, a exemplo da existência de uma falha cardíaca, sepse, contusão pulmonar e complicações associadas à transfusão^{1,3}.

No entanto, os autores identificaram uma discordância entre os artigos, com relação aos fatores que realmente contribuíam como causa independente para o desenvolvimento de uma lesão pulmonar aguda em pacientes que sofreram trauma. Isto porque alguns artigos não percebem a transfusão como causa direta de uma SDRA, mas sim um fator associado a outras comorbidades que envolvem um paciente politraumatizado, entrando como tratamento de outros

fatores de risco, a exemplo da sepse e choque hipovolêmico com lesão isquêmica²⁻³. Neste sentido, Sadisetal, observaram pacientes que receberam transfusão maciça, sendo que apenas 10% deles desenvolveram SDRA, além de apresentarem sempre um fator de risco adicional, como trauma de tórax, sepse diagnosticada, escore de SOFA alterado, comorbidades cardiovasculares prévias ou hipovolemia. Além disso, a transfusão maciça nunca apareceu como fator de risco isolado, bem como não houve diferença entre a quantidade de transfusão realizada entre pacientes que desenvolveram ou que não desenvolveram SDRA².

Outro estudo ponderou diversas visões sobre a influência da transfusão sanguínea, independentemente de ser maciça, na geração de lesão pulmonar aguda, indicando que, apesar do entendimento da transfusão apenas como um fator associado à lesão pulmonar aguda por outros trabalhos na literatura, existem várias evidências que apontam para o papel da transfusão como um fator de risco independente para lesão pulmonar aguda, muito frequentemente associado ao trauma¹. O mesmo estudo ressalta que a relação estatística muito forte entre a transfusão sanguínea e a lesão pulmonar aguda existente na literatura poderia ser um reflexo de que a transfusão seja requerida em múltiplas situações clínicas em que haja outros fatores de risco para lesão pulmonar aguda. Todavia, faz referências a várias análises de riscos multivariados que, ao ponderar os outros fatores de risco conhecidos para lesão pulmonar aguda, determinam a transfusão sanguínea como um fator de risco independente e, em bastantes casos clínicos, até únicos para a lesão pulmonar referida. Ademais, além de mostrar esse comportamento independente, nota-se também que, na análise de outros artigos, a transfusão apresenta um papel facilitador ou permissivo para a gênese da lesão pulmonar aguda e SDRA associada a outros riscos, isto é, um efeito aditivo para outros fatores de risco¹. Este fato é respaldado por diversos mecanismos para o surgimento de acúmulo de líquido no parênquima pulmonar, por mecanismo inflamatório ou não, a exemplo do TRALI, de reações imunológicas intermediadas pela resposta inata, por sobrecarga volêmica ou por um mecanismo de imunossupressão derivada da transfusão que aumenta o risco de sepse¹.

TRALI

Com relação ao TRALI, temos como sua definição a ocorrência de lesão pulmonar aguda até seis horas após o início de uma transfusão sanguínea, na ausência de outros fatores de risco para SDRA^{2,9-10}. No entanto, os autores observam este conceito como sendo muito restritivo, provocando valores subestimados de prevalência, uma vez que a exclusão de outros fatores de risco para a sua definição acaba eliminando situações nas quais se têm efeito sinérgico do TRALI associado à outra patologia na gênese de SDRA. Desta forma, uma opção para a sua análise de frequência seria a consideração de anticorpos anti-HLA aumentados em soro de pacientes que desenvolvem lesão pulmonar aguda após transfusão, sendo que esta nova definição provoca um aumento de incidência de TRALI de pelo menos duas vezes¹⁰. Ainda assim, devemos considerar que a sua frequência na população é bastante rara, podendo ser prevista quando existem fatores de risco como cirurgias cardíológicas prévias ou pneumonias, além de doador do sexo feminino ou doação de plasma fresco congelado⁹⁻¹⁰. Meyer et al encontraram que a transfusão de frações sanguíneas de doadores do sexo masculino reduziram a incidência de TRALI, apesar da realização de transfusões maciças¹⁰⁻¹¹.

Reações mediadas pela imunidade inata

No que se refere ao mecanismo de ativação da imunidade inata na geração de lesão pulmonar aguda, alguns estudos detectaram uma correlação entre transfusão sanguínea e potencialização de processos

inflamatórios pulmonares pré-existentes, por exemplo, na ocorrência de trauma com contusão pulmonar, sepse ou lesões de isquemia-reperusão. Isso poderia ser explicado pelo seguinte mecanismo: concentrados de hemácias podem apresentar mediadores inflamatórios como o TNF-alfa, a interleucina-8 e a fosfolipase A2, que seriam produzidos por leucócitos remanescentes nestas bolsas, sendo capazes de ativar neutrófilos do receptor com a produção de espécies reativas de oxigênio e elastase, que conduzem à lesão parenquimatosa pulmonar e à lesão pulmonar aguda. A leucorredução pré-armazenamento das bolsas de concentrados de hemácias parece estar relacionada à redução da mortalidade por SDRA e falência de múltiplos órgãos em pacientes submetidos à transfusão sanguínea¹.

Imunossupressão

O mecanismo associado à imunossupressão como consequência da transfusão sanguínea se dá pela presença de mediadores solúveis presentes no sangue transfundido, e se correlaciona a maiores taxas de infecção após a reposição de componentes sanguíneos. A sepse, independentemente da relação com a transfusão, também é um fator muito importante para a lesão pulmonar aguda e SDRA. Diferentemente dos outros mecanismos apresentados, a sepse pode levar a uma SDRA mais tardiamente, porém, com pior prognóstico¹.

Sobrecarga volêmica

Com relação à sobrecarga volêmica, sabe-se que a administração de grande quantidade de líquido de modo endovenoso, tanto cristalóide quanto elementos sanguíneos, pode provocar uma hipervolemia nos pacientes, provocando deslocamento deste líquido para o terceiro espaço. Desta forma, uma sobrecarga de volume no ventrículo esquerdo resulta em um aumento da pressão venosa pulmonar, resultando em crepitações pulmonares e SDRA. É importante lembrar que pacientes que apresentam cardiopatia prévia conseguem manejar uma quantidade menor de líquidos, sendo que a reposição volêmica nestes pacientes com história de trauma e hipovolemia deve ser mais cuidadosa.

Contusão Pulmonar

A contusão pulmonar é outra condição associada ao risco de lesão pulmonar aguda, SDRA e falência de múltiplos órgãos após trauma torácico, caracteristicamente se estabelecendo nas primeiras 24 horas de trauma e se resolvendo geralmente dentro de 5 a 7 dias, apresentando níveis de gravidade variados⁴. A sua evolução se correlaciona com a gravidade da lesão, com as lesões associadas (politrauma) e com a existência de patologias pulmonares prévias⁴. Além das manifestações clínicas, o diagnóstico é feito por meio da TC de tórax caracterizados por apresentar uma imagem de consolidação pulmonar que não respeita os limites anatômicos como os da segmentação brônquica⁴. Quanto mais precoces os achados presentes ao exame radiológico, maior tende a ser a gravidade do quadro e a possibilidade de evolução com complicações^{4,6}. A TC de tórax é capaz de identificar lesões mais precocemente, além de lesões traumáticas associadas, mas as imagens somente são mais fidedignas entre 24-48 horas após o trauma⁵.

É preciso ter cautela na interpretação da TC em uma contusão pulmonar, pois há a possibilidade de uma dissociação entre a imagem e a clínica, tanto no sentido de superestimar a lesão, quanto no sentido de subestimar^{4,6}. Um estudo retrospectivo mostrou que o RX de tórax costuma evidenciar lesões de contusão pulmonar somente 6 horas após o trauma, mas que, se estas lesões forem evidentes e importantes antes desse período, a chance de evolução com complicações é muito maior, o que levou à conclusão de que o

uso de exames de imagens para a avaliação da contusão pulmonar deve ser reavaliado, podendo-se considerar somente o uso de RX para triagem de casos mais graves e com maior possibilidade de má evolução inicialmente⁵. Outro estudo verificou que a extensão da contusão pulmonar, detectada na TC, parece ser um importante fator de risco para a ocorrência de suas principais complicações, como lesão pulmonar aguda, hipoxemia, pneumonia e SDRA. No entanto, o mesmo estudo demonstrou não haver relação independente entre essa extensão e desfechos hospitalares⁶.

Volumes de contusão pulmonar estimados pela TC maiores que 20% do volume pulmonar total resultam em um risco muito maior de a lesão pulmonar aguda evoluir para uma lesão inflamatória de padrão difuso como SDRA, além de maior necessidade de ventilação mecânica e um importante fator associado que contribui para o pior prognóstico em um paciente politraumatizado⁶. Também é importante lembrar que existem divergências na literatura quanto a reposição volêmica endovenosa em paciente com contusão pulmonar, devendo-se evitar a hipervolemia nestes pacientes pela possibilidade de piora do edema intra-alveolar associado e prejuízo maior da hematose e dos distúrbios de ventilação/perfusão⁴.

Análise do caso de referência

Avaliando as possíveis causas de lesão pulmonar em uma situação de trauma de tórax ou politrauma, no caso da paciente vítima de acidente automobilístico podemos perceber que apresentava imagens sugestivas de contusão pulmonar bilateral, predominante à esquerda, em raio X e TC (Figura 1) realizadas duas horas após o trauma. Portanto, percebe-se logo de início duas condições associadas a um pior prognóstico, o aparecimento precoce destas lesões ao RX de tórax e o acometimento pulmonar extenso evidenciado pela TC. Esta condição de maior risco provavelmente proporcionou o desencadeamento de uma lesão pulmonar aguda que culminou na extensão do processo inflamatório com SDRA e SIRS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica) na paciente, favorecendo vasodilatação pulmonar difusa pela resposta inflamatória generalizada, além de piora da perfusão renal, culminando com a piora da função renal e elevação da creatinina da paciente nos primeiros dias após o trauma.

No entanto, a piora radiológica e clínica da paciente ocorreu uma hora após o início do protocolo de transfusão maciça, com duas bolsas de hemoconcentrado, duas bolsas de plasma fresco congelado e oito bolsas de crioprecipitado. A paciente evoluiu com dispnéia, desconforto respiratório e necessidade de uso de suporte ventilatório não invasivo, sendo que, com a evolução do caso, necessitou de intubação orotraqueal. Houve uma nítida relação temporal e de causa-consequência entre a transfusão e a piora clínica e radiológica da paciente (Figura 1) que não pode ser desconsiderada no entendimento do quadro como um todo, o que permite a análise dos mecanismos pelos quais a transfusão sanguínea pode provocar lesão pulmonar aguda e SDRA.

Por conseguinte, deve ser desconsiderada a sobrecarga circulatória pela pequena quantidade de líquido transfundido, além da não existência de cardiopatia prévia. Também pode ser excluída sepse como resultado da transfusão devido ao seu acometimento caracteristicamente mais tardio e hemoculturas negativas. Quanto à reação imunológica intermediada pela resposta inata, a existência de lesão pulmonar prévia, caracterizada pela contusão pulmonar, pode ter funcionado como um fator de piora clínica apresentada pela paciente, em que os mediadores imunes provenientes da resposta inata presentes no concentrado de hemácias podem ter

potencializado a resposta inflamatória já existente pela contusão pulmonar. Por fim, foi realizada a hipótese de associação com TRALI, devido à rápida piora relatada após a transfusão.

ASDRA desenvolvida nesta paciente provavelmente se originou tanto do mecanismo inflamatório desencadeado por fatores imunes, isto é, relativos ao TRALI ou à resposta imune inata, quanto pela lesão pulmonar aguda importante culminando em SIRS que foi provocada pela contusão pulmonar, sendo que todas estas etiologias apresentam mecanismos disparadores da inflamação distintos, porém com uma mesma via final, com ativação neutrofílica e vasodilatação pulmonar difusa.

Neste raciocínio, é possível que tenha ocorrido uma ação sinérgica entre as etiologias envolvidas, contribuindo para a rápida piora detectada com extensão da reação inflamatória para todo o pulmão e piora significativa do quadro em um curto espaço de tempo. Quando é considerado o mecanismo associado ao TRALI (resposta imune específica humoral) como uma possível causa associada à gênese do quadro de SDRA, é desconsiderada a definição restritiva que não contempla a existência de outros fatores de risco para SDRA.

CONCLUSÃO

Apesar da possível associação entre contusão pulmonar e complicação de transfusão na origem da lesão pulmonar, como ocorreu no caso observado, deve-se entender que tais complicações não são frequentes. O manejo do politrauma deve englobar reposição volêmica e transfusão maciça de acordo com os protocolos existentes, uma vez que, na grande maioria dos casos, são os principais responsáveis pela estabilização e manutenção das funções vitais destes pacientes. Assim, os fatores de risco para o desenvolvimento de complicações relacionadas à transfusão maciça são apenas sinais de alerta para possíveis complicações, permitindo um suporte adequado e precoce a estes pacientes. Neste sentido, os autores entendem que estas possibilidades não devem

desencorajar o tratamento com expansão volêmica nos pacientes politraumatizados ou com trauma de tórax.

É importante ressaltar que, apesar de a ponderação das vantagens e desvantagens quanto à realização da transfusão sanguínea e transfusão maciça tender a favor de seu uso rotineiro nos serviços de emergências sustentado por protocolos bem estabelecidos, faz-se necessária a realização de novos estudos a fim de reduzir as complicações associadas à transfusão, sempre considerando o custo-benefício ao se avaliar as questões financeiras e repercussões nos dados clínicos dos serviços de emergência.

REFERÊNCIAS

1. Nathens AB. Massive transfusion as a risk factor for acute lung injury: association or causation?. *Crit Care Med.* 2006;34(5Supl):S144-50. doi: 10.1097/01.CCM.0000214309.95032.65
2. Sadić C, Dubois MJ, Melot C, Lambermont M, Vincent JL. Are multiple blood transfusions really a cause of acute respiratory distress syndrome?. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24(4):355-61. doi: 10.1017/S0265021506001608
3. Tranbaugh RF, Elings VB, Christensen J, Lewis FR. Determinants of pulmonary interstitial fluid accumulation after trauma. *J Trauma.* 1982;22(10):820-6. DOI: 10.1097/00005373-198210000-00003
4. Rendeki S, Molnár TF. Pulmonary contusion. *J Thorac Dis.* 2019;11(Supl2):S141-51. doi: 10.21037/jtd.2018.11.53
5. Požgaj Z, Kristek D, Lovrić I, Kondža G, Jelavić M, Kocur J, et al. Pulmonary contusions after blunt chest trauma: clinical significance and evaluation of patient management. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018;44(5):773-7. doi: 10.1007/s00068-017-0876-5
6. Mahmood I, El-Menyar A, Younis B, Ahmed K, Nabir S, Ahmed MN, et al. Clinical significance and prognostic implications of quantifying pulmonary contusion volume in patients with blunt chest trauma. *Med ScMonit.* 2017;23:3641-8. doi: 10.12659/msm.902197
7. Souza RC, Silva JHG. Manobras de recrutamento alveolar na síndrome da angústia respiratória aguda: uma revisão sistemática. *Rev Inspirar Mov Saúde.* 2015;7(4):34-9.
8. Urzêda LM, Amaral A, Silva E. Ventilação protetora e a posição prona na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo: relato de caso. *RESC RevEletr Saúde Ciênc.* 2015;5(2):34-47.
9. K Smith N, Kim S, Hill B, Goldberg A, DeMaria S, Zerillo J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) and transfusion-associated circulatory overload (TACO) in liver transplantation: a case report and focused review. *SeminCardiothoracVascAnesth.* 2018;22(2):180-90. doi: 10.1177/1089253217736298
10. Meyer DE, Reynolds JW, Hobbs R, Bai Y, Hartwell B, Pommerening MJ, et al. The incidence of transfusion-related acute lung injury at a large, urban tertiary medical center: a decade's experience. *AnesthAnalg.* 2018;127(2):444-9. doi: 10.1213/ANE.0000000000003392
11. Guerado E, Medina A, Mata MI, Galvan JM, Bertrand ML. Protocols for massive blood transfusion: when and why, and potential complications. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016;42(3):283-95. doi: 10.1007/s00068-015-0612-y



Síndrome de Down resultante de uma translocação não Robertsoniana rara t(11;21)(p13;q22)

Down syndrome resulting from a rare non Robertsonian translocation t(11;21)(p13;q22)

Dante Bruno Avansso Rosan¹, Priscila L. Dourado¹, Andréa Engracia Ruiz¹, Valéria C.C. Ferrarezi da Silva², Cristina Benitez Vendrame², Andréa B. Carvalho-Salles², Brasilina de F. Mafei², Agnes Cristina Fett-Conte²

RESUMO

Introdução: A síndrome de Down (SD) é um distúrbio genético comum, ocorrendo em aproximadamente 1 em 700 nascimentos. Resulta de uma cópia extra de todo ou de parte do braço longo do cromossomo 21, causada por diferentes alterações citogenéticas: trissomia livre, translocações robertsonianas, mosaicism, duplicação da região crítica e outros rearranjos estruturais. Translocações cromossômicas não-Robertsonianas são eventos muito raros, com poucos casos relatados. **Objetivo:** Descrever uma paciente com SD resultante da translocação não-Robertsoniana t(11; 21)(p13; q22). **Relato De Caso:** Uma menina encaminhada com diagnóstico clínico de trissomia do 21 apresentou dois cromossomos 21 e a translocação não-Robertsoniana t(11; 21)(p13; q22). A criança desenvolveu distúrbio mieloproliferativo transitório aos 17 meses. A análise citogenética foi realizada em metafases obtidas de linfócitos e de células da medula óssea, de acordo com procedimento padrão - bandamento G e hibridização in situ fluorescente. O estudo do cariótipo dos pais revelou que sua mãe, fenotipicamente normal, é portadora da mesma translocação recíproca. **Conclusão:** Este é o segundo relato da translocação t(11; 21)(p13; q22), o primeiro resultando na SD. Essa descrição amplia o conhecimento sobre a variabilidade citogenética na etiologia da síndrome de Down. Estudos futuros são necessários para investigar os efeitos clínicos a longo prazo da trissomia do cromossomo 21 associada com a t(11; 21)(p13; q22).

Palavras-Chave: Trissomia; Cromossomos Humanos Par 11; Translocação Genética; Aconselhamento genético.

ABSTRACT

Introduction: Down syndrome (DS) is a common genetic disorder, occurring in approximately 1 in 700 births. It results from an extra copy (triplication) of the whole or part of the long arm of chromosome 21 caused by different cytogenetic alterations: free trisomy, Robertsonian translocations, mosaicism, duplication of the critical region and other structural rearrangements. Non-Robertsonian chromosome translocations are very rare events with few cases reported. **Case report:** We identified the non-Robertsonian translocation t(11;21)(p13;q22) and two chromosomes 21 in a female child referred with a clinical diagnosis of trisomy 21. The infant developed the transient myeloproliferative disorder at 17 months. Cytogenetic analysis was performed in lymphocytes and bone marrow metaphases according to standard procedure - G banding and fluorescence in situ hybridization. The karyotype study of the parents revealed that her phenotypically normal mother carries the same reciprocal translocation. **Conclusion:** This is the second report of the translocation t(11;21)(p13;q22), the first one resulting in DS. This description expands knowledge about cytogenetic variability in the etiology of DS. Future studies are needed to investigate the long-term clinical effects of the trisomy 21 associated with t(11;21)(p13;q22).

Keywords: Trisomy; Chromosomes, Human, Pair 11; Translocation, Genetic; Genetic counseling.

INTRODUCTION

Down syndrome (DS) is caused by the presence of an extra copy of all or segments of the long arm of human chromosome 21 (trisomy 21). It is highly prevalent worldwide, appearing in about 1 in 700 newborns. It is the most common genetic cause of intellectual disability attributable to an imbalance in gene dosage. There is remarkably wide variability in the phenotypic and it can result in high medical, healthcare, and socioeconomic costs^{1,2}. Most cases result from aneuploidy (free trisomy, 90-95% of cases; mosaicism, 3-5%) and

Robertsonian translocations (4%). Duplications of the critical region and non-Robertsonian translocations are very rare events related to etiology^{3,4}. Although translocations between 11 and 21 are frequently reported in leukemic cells^{5,6}, constitutional translocations involving these chromosomes are very rare events. As far as we know, there is only one description of constitutional translocation involving chromosomes 11 and 21 with breakpoints at 11p13 and 21q22⁷. In this study, we report the second case of this non-Robertsonian translocation, the first one resulting in DS.

CASE REPORT

A four-month-old female infant was referred to the Genetic Service of Hospital de Base of Medicine School (São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil) because a suggestive phenotype of DS. She was born by a full-term vaginal delivery following a normal pregnancy, with 45cm and 2,415g. She is the only child of young and healthy non-consanguineous parents, with no reported familial history of DS or miscarriages. The physical examination revealed the presence of multiple birth defects in a typical phenotype of the trisomy 21 (Figure 1).



Figure 1. Patient with a characteristic facial phenotype of Down syndrome.

An echocardiogram identified congenital heart disease: atrial septal defect, persistent ductus arteriosus, and mitral insufficiency. Ultrasonography of the brain, abdomen, and kidneys was normal. Routine hematological exams and auditory evaluation were normal.

G-banding technique (20 cells) was performed in metaphases from stimulated peripheral blood culture according to standard procedures and demonstrated 47,XX,t(11;21)(p13;q22),+21 in all analyzed cells (Figure 2).

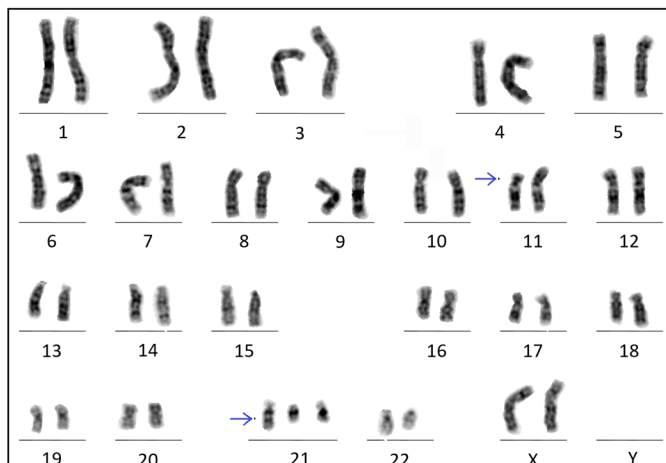


Figure 2. GTG banded karyotype obtained from peripheral blood showing the 47,XX,t(11;21)(p13;q22)mat,+21. As arrows indicate the chromosomal segments involved in the translocation.

The 21-year-old phenotypically normal mother was found to be the carrier of the balanced reciprocal translocation and presented the karyotype 46,XX,t(11;21)(p13;q22) (Figure 3).

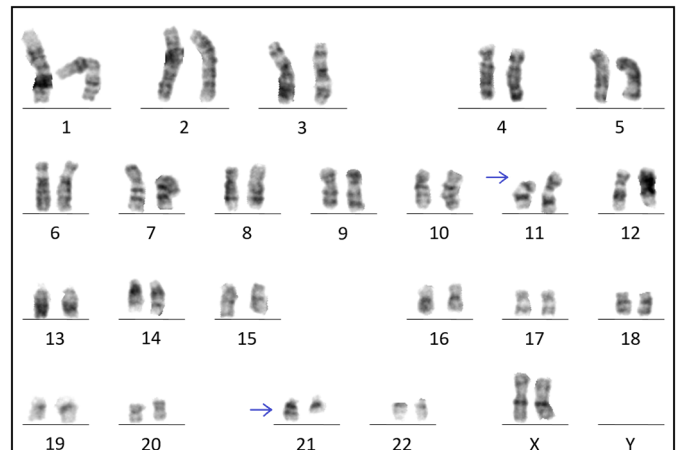


Figure 3. GTG banded karyotype obtained from peripheral blood of the patient's mother showing the 46,XX,t(11;21)(p13;q22). The arrows indicate the translocated chromosomal segments.

The karyotype of her father was normal. The fluorescence *in situ* hybridization (FISH) also was performed according to a standard protocol using the LSI ETO (8q22) SpectrumOrange/ LSI AML1 (21q22) SpectrumGreen probe (Abbott Molecular), which identified the presence of three signals of 21 chromosome segment (Figure 4).

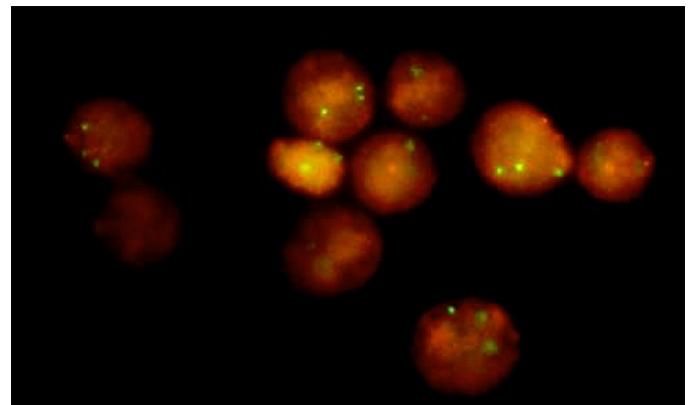


Figure 4. Fluorescence in situ hybridization experiment showing peripheral blood cells with three green signals corresponding to the chromosomes 21q22

At 17 months following birth, the infant was referred to the same Hospital presenting high fever and petechiae all over the body. Laboratory examination showed hemoglobin of 10g/dL, a platelet count of 28.000 mm³, hematocrit of 29% and a leukocyte count of 4,700 (54% of neutrophils, 30% of lymphocytes, 3% of eosinophils and 10% of monocytes), with 6.5% of blasts. A bone marrow aspirate showed 7,66% of lymphocytes, 0,66% of plasmocytes, 22,3% of blasts, 0,66% of promyelocytes, 4% of mielocytes, 7,33% of metamielocytes, 23,6% of rod, 28% of segmented, 1,66% of eosinophils, 0% of basófilos and 4% de monocytes. Flow cytometry showed myeloid origin of the blasts. The blasts were positive for cell surface antigens CD 34, CD45, CD117, CD33, CD36 CD42b, HLA-DR, partial CD13, CD71, CD38 CD7 and CD4 with evidence of megakaryocytic markers, which was consistent with the diagnosis of transient myeloproliferative disorder (TMD). Bone marrow cells aspirate withdrawn from the patient was used for G-banding cytogenetic analysis (30 cells) after a 24-h unstimulated culture and disclosed only the same alterations observed in her peripheral blood. After continual monitoring, the disease entered in spontaneous remission in 13 months.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Although our patient presents DS resulting from a trisomy 21 involving a rare rearrangement, her congenital defects are compatible with those already reported in this condition ⁴. Although we did not carry out a patient's genome study, we can estimate that it presents the trisomy of most of chromosome 21, including those of the critical region responsible for the syndrome. In the consulted databases (PubMed and Scielo) there were no reports of DS cases resulting from translocation involving chromosomes 11 and 21, which prevents the comparison of her clinical signs.

Non-Robertsonian translocations involving chromosomes 11 and 21 have already been described in cancer cells and in patients with birth defects ⁸. Ramadevi et al. ⁷ described the first report involving a balanced translocation between chromosomes 11p and 21q in a female child with regression of milestones. Her father was carrier of the same translocation and he was phenotypically normal. The fact that DS always affects the neurodevelopment, in different levels of gravity, does not prevent from assigning an effect of the balanced translocation in the patient's clinic, but an additional effect of the same cannot be ruled out.

Balanced translocations can result in disruption of functional genes located in break points regions or in gene inactivation, resulting in disease associated with balanced chromosome rearrangements of carrier individuals ^{9,10}. Identification of the target genes is fundamental to evaluate the expressed characteristics in these cases, but the family of our patient did not authorize further genetic investigations.

Translocation, including those involving 21q22, can increase the risk of malignancy ¹¹. Our patient presented TMD, which is a pre-leukemia disorder that may occur in DS or non-DS infants ¹². Thus, it is not possible to relate the patient's myeloid disorder to the translocation, but rather to the resulting trisomy 21 itself.

TMD in our patient entered in spontaneous remission in 13 months. This disorder may enter in spontaneous remission or it can to develop into acute myeloid leukemia (AML) in 16-30% of cases. Following spontaneous remission of TMD, subsequent AML can evolve from a preexisting residual TMD clone through the acquisition of additional mutations involving multiple cohesion components and epigenetic regulators. Continual monitoring of the patients is required ^{13,14}.

As the mother of the patient, carriers of balanced translocation should be oriented toward the increasing risk of birth defects in their children, increased risk of infertility, and recurrent miscarriages. Genetic counseling is very important to assist the families deal in these risk situations.

As research into the molecular genetics of Down's syndrome (Trisomy 21) progresses, more and more diseases have been shown to be significantly linked to the trisomy 21 phenotype. Future studies and the follow-up in the long term are needed to investigate the clinical effects of this rare non-Robertsonian translocation that resulted in DS.

REFERENCES

- Saida S. Predispositions to leukemia in down syndrome and other hereditary disorders. *Curr Treat Options Oncol* [periódico na Internet]. 2017;18(7):1-13. doi: 10.1007/s11864-017-0485-x
- Delabar JM, Allinquant B, Bianchi D, Blumenthal T, Dekker A, Edgin J, et al. Changing paradigms in down syndrome: the First International Conference of the Trisomy 21 research society. *Mol Syndromol* [periódico na Internet]. 2016;7(5):251-61. doi: 10.1159/000449049
- Rupa D, Neeraja K, Deepak C, Swarna M. A rare balanced nonrobertsonian translocation involving acrocentric chromosomes: Chromosome abnormality of t(13;15)(p11.2;q22.1). *J Hum Reprod Sci* [periódico na Internet]. 2016;9(2):128-30. doi: 10.4103/0974-1208.183505
- Flores-Ramírez F, Palacios-Guerrero C, García-Delgado C, Morales-Jiménez AB, Arias-Villegas CM, Cervantes A, et al. Cytogenetic profile in 1,921 cases of trisomy 21 syndrome. *Arch Med Res* [periódico na Internet]. 2015;46(6):484-9. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.08.001
- Imagama S, Abe A, Suzuki M, Hayakawa F, Katsumi A, Emi N, Kiyoi H. LRP16 is fused to RUNX1 in monocytic leukemia cell line with t(11;21)(q13;q22). *Eur J Haematol* [periódico na Internet]. 2007;79(1):25-31. doi: 10.1111/j.1600-0609.2007.00858.x
- Trivedi PJ, Brahmabhatt MM, Patel DM, Shukla SN, Patel PS. Acute myeloid leukemia with a masked type of three-way t(8;11;21) revealed by fluorescence in situ hybridizations using AML1-ETO probe. *J Assoc Genet Technol* [periódico na Internet]. 2014;40(1):11-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26029947/>
- Ramadevi AR, Prabhakara K, Dutta U. Familial (11;21)(p13;q22)pat balanced reciprocal translocation in a female child with regression of milestones. *Ann Genet* [periódico na Internet]. 2002;45(1):13-5. doi: 10.1016/s0003-3995(02)01099-7
- Peng Y, Ma R, Zhou Y, Xia Y, Wen J, Zhang Y, et al. De Novo ring chromosome 11 and non-reciprocal translocation of 11p15.3-pter to 21qter in a patient with congenital heart disease. *Mol Cytogenet* [periódico na Internet]. 2015;8:88. doi: 10.1186/s13039-015-0191-y
- Jacobsen P, Hauge M, Henningsen K, Hobolth N, Mikkelsen M, Philip J. An (11;21) translocation in four generations with chromosome 11 abnormalities in the offspring. A clinical, cytogenetical, and gene marker study. *Hum Hered* [periódico na Internet]. 1973;23(6):568-85. doi: 10.1159/000152624
- Bugge M, Bruun-Petersen G, Brøndum-Nielsen K, Friedrich U, Hansen J, Jensen G, et al. Disease associated balanced chromosome rearrangements: a resource for large scale genotype-phenotype delineation in man. *J Med Genet* [periódico na Internet]. 2000;37(11):858-65. doi: 10.1136/jmg.37.11.858
- Yamamoto K, Yakushijin K, Funakoshi Y, Sanada Y, Kawamoto S, Matsuoka H, et al. A new complex translocation t(8;11;21)(q22;q24;q22) in acute myeloid leukemia with RUNX1/RUNX1T1. *J Clin Exp Hematop* . [periódico na Internet]. 2014;54(2):167-70. doi: 10.3960/jslr.54.167
- Mast KJ, Taub JW, Alonzo TA, Gamis AS, Mosse CA, Mathew P, et al. Pathologic features of Down Syndrome myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a report from the children's oncology group protocol AAML0431. *Arch Pathol Lab Med* [periódico na Internet]. 2020;144(4):466-72. doi: 10.5858/arpa.2018-0526-OA
- Salvatori G, Foligno S, Sirlito P, Genovese S, Russo S, Coletti V, et al. Sometimes it is better to wait: first Italian case of a newborn with transient abnormal myelopoiesis and a favorable prognosis. *Oncol Lett* [periódico na Internet]. 2017;13(1):191-5. doi: 10.3892/ol.2016.5401
- Watanabe K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Pediatr Int* [periódico na Internet]. 2019;61(3):222-9. doi: 10.1111/ped.13776.

Contribuição dos autores: NML: delineamento do estudo, elaboração do manuscrito, redação do manuscrito, discussão dos achados e etapas de execução. CBV: etapas de execução e discussão dos achados.

GMAF: discussão dos achados e etapas de execução.

MML: delineamento do estudo, elaboração do manuscrito, discussão dos achados e etapas de execução. MPM: delineamento do estudo, elaboração do manuscrito, redação do manuscrito, discussão dos achados e etapas de execução.

Contato para correspondência:

Neuseli Marino Lamari

E-mail:

neuseli@neuselilamari.com

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 23/07/2020

Aprovado: 03/08/2021



Transtorno do espectro do autismo e síndrome de Ehlers-Danlos - tipo hiper mobilidade: um relato de caso

Autism spectrum disorder and Ehlers-Danlos syndrome - hypermobility type: a case report

Neuseli Marino Lamari¹, Carolina Baeza-Velasco², Gerardo Maria de Araújo Filho¹, Mateus Marino Lamari³, Michael Peres de Medeiros¹

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) e a Síndrome de Ehlers-Danlos - Tipo Hiper mobilidade (SED-TH), podem ocorrer concomitantemente, com sobreposição das características das duas condições. O diagnóstico precoce contribui na prevenção do sofrimento e de lesões em pacientes com ambas as condições. **Objetivo:** Relatar o caso de um adolescente com autismo grave e SED-TH, com manifestações musculoesqueléticas e extra-esqueléticas, e como isso pode interferir na vida do paciente e de sua família. **Relato de caso:** Este relato mostra a história clínica dos sinais e sintomas da SED-TH, evidenciados principalmente por dor generalizada, fadiga, luxações e incapacidade motora, devido à Hiper mobilidade Articular (HA). Essas manifestações podem não ser percebidas por familiares e profissionais de saúde, devido à incapacidade comunicativa que faz parte das manifestações relacionadas ao TEA. **Conclusão:** A identificação precoce de sinais e sintomas de SED-TH na infância poderia possibilitar uma melhor compreensão de suas manifestações em pacientes com TEA. Possibilitaria também a prevenção de luxações articulares e proposição de um design ergonômico adequado do ambiente doméstico para minimizar o sofrimento do paciente e sua família.

Palavras-Chave: Transtorno do Espectro Autista; Síndrome de Ehlers-Danlos; Instabilidade Articular; Dor.

ABSTRACT

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) and Ehlers-Danlos Syndrome – Hypermobility type (EDS-HT) can occur concomitantly, with the overlap of the characteristics of both conditions. Early diagnosis helps prevent suffering and injuries in patients with these conditions. **Objective:** To report the case of an adolescent with severe autism and EDS-HT, with musculoskeletal and extra-skeletal manifestations, and how it may affect the patient's life of and his family. **Case Report:** This report shows the clinical history of the signs and symptoms of EDS-HT, mainly evidenced by generalized pain, fatigue, dislocations and motor disability, due to Joint Hypermobility (JH). These manifestations may not be noticed by the family members and health professionals, due to the communicative impairment that is part of the manifestations related to ASD. **Conclusion:** The early identification of signs and symptoms of EDS-HT in childhood could enable a better understanding of its manifestations in patients with ASD. It also enables the prevention of joint dislocations and the proposition of a proper ergonomic design for the home environment to minimize suffering of the patient and his family.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Ehlers-Danlos Syndrome; Joint Instability; Pain.

INTRODUCTION

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a group of disorders characterized by a variety of signs and symptoms, such as difficulties related to social interaction and communication skills, as well as uncommon repetitive behavior¹. Sensory atypicality are evident throughout the entire spectrum from childhood to adulthood, although evidence suggests that such atypicality may diminish with age. There is a consensus that autistic individuals are susceptible to experiencing an impact on the development of a gamut of skills, including social and cognitive skills, due to the greater evasion of social stimuli².

The Ehlers-Danlos Syndromes (EDS) is a group of genetic connective tissue disorders that

results from the synthesis of defective proteins. There are several subtypes, but common characteristics are generalized tissue frailty, an inherent tendency toward mechanical tissue failure and joint hypermobility (JH). The latter aspect is an abnormally large range of motion of the joints, which is evaluated using the Beighton score³. The most common subtype is the hypermobility type (EDS-HT) and has systemic manifestations. Pain and fatigue are the most common complaints in the daily clinical practice⁴. According to Baeza-Velasco et al. (2016)⁵, this subtype is reported in a range of 45% cases of EDS-HT in England⁶ and 39% in Chile⁷, and the characteristic of JH alone is identified between 10% to 30% of the population worldwide⁸. In

Brazil, in a study with 1749 children aged 7 to 12 years, 41% were identified with JH, suggestive of progressing to disorders associated with the JH⁹. However, EDS-HT is an under-recognized condition, which causes considerable delay in the diagnosis, even though cases of concomitant EDS-HT and ASD are found in the literature. In a population-based study, Cederlöf et al. (2016)¹⁰ reported records of associations between EDS and psychiatric disorders, including ASD.

The ASD and EDS-HT are two conditions with a clinical spectrum that undergo similar phenotypic characteristics. However, there is a lack of awareness on this subject, as demonstrated by the scarcity of references in the literature addressing ASD and EDS. A study presented by Shetreat-Klein et al.¹¹ reports greater joint mobility in children with ASD than healthy controls as well as greater frequencies of hypermobile joints and symptoms of autonomic dysfunction in ASD adults in comparison to individuals with other psychiatric conditions and healthy controls. Moreover, studies involving a genetic evaluation of children with delayed global development suggest connections among ASD, JH and Synaptic Ras GTPase-activating protein 1 (SYNGAP1)¹². The SYNGAP1 is a downstream component that downregulates the activation of enzymes and receptors in transit to the post-synaptic excitatory membrane; which constitute a comorbidity in children with ASD¹³.

In this context, an adolescent diagnosed with ASD and EDS-HT was reported to show how the characteristic of JH can aggravate the clinical condition of a patient with ASD, through its manifestations of musculoskeletal and extra-skeletal signs and symptoms, and how it can interfere with the individual's life and the family members.

METHODS

The analysis of the case described herein comprises a detailed clinical history, passive physical examination and observation, parental reports, complementary exams, an analysis of generalized hypermobile joints using the Beighton score and analysis of the diagnostic criteria¹⁴ for the identification of EDS-HT, since new classification had not been provided at the time. However, a new international classification was published for EDS¹⁵, with new diagnostic criteria subsequent to this study, in 2017.

This paper reports a case of concomitant ASD and EDS-HT and discusses diagnostic methods and prevalence. A bibliographic survey of international journals was carried out in Medline, PubMed, SciELO and Cochrane Library databases using the keywords: Autism spectrum disorder, Ehlers-Danlos syndromes, Joint hypermobility, SYNGAP 1 and pain.

From the scientific literature, 17 articles were used; 16 in English and one in Spanish; 70% of the articles were published in the last five years.

CASE REPORT

White male, 18 years of age, born through cesarean birth with normal gestation, but interrupted at eight months due to considerable reduction in amniotic fluid. With 49 cm in length at birth; currently, height: 1.75 m; body weight: 47 kg; arm span: 174 cm; large hands and feet, with arachnoid appearance. Diagnosis was carried out by a multidisciplinary team and called Severe Autism, at the age of three, after excluding differential diagnoses and identifying pronounced signs of absence of social interaction, repetitive patterns with the hands (hands in flapping), interests restricted by movement of water and moving equipment.

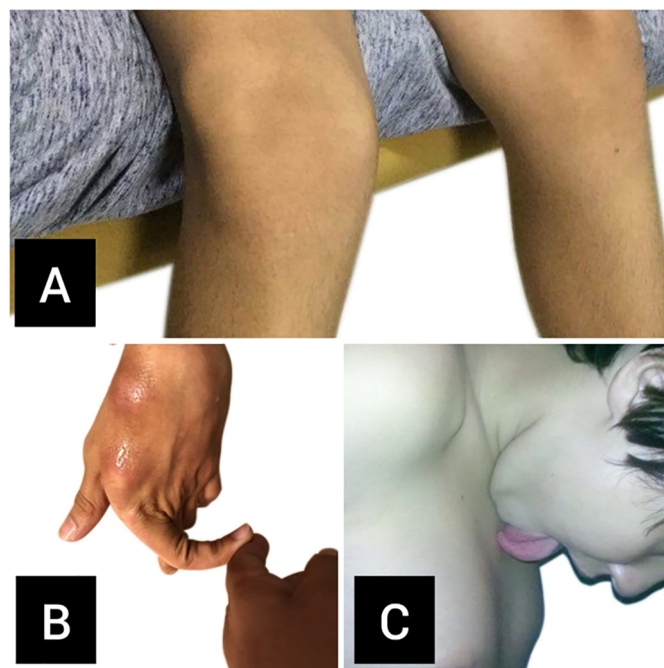


Figure 1. Joint dislocation in the knees (A). Joint hypermobility in the fingers of the hand (B). Hyperflexion of the head due to the cervical joint hypermobility (C).

Diagnosis of EDS-HT in 2014, with whole exome sequencing in 2015, in which SYNGAP1 was identified. Manifestations of pain with the identification of the location began at 14 years of age and the characteristic of JH was identified in 2014. The patient currently walks (monitored by parents) with forward lean of the head and pelvic retroversion. During gait, the lower limbs are in internal rotation, feet in inversion, elbows flexed and wrists in hyperextension at 90°, associated with frequent episodes of joint dislocations of the knees (Fig. 1A), hips and wrists, followed by manifestations of pain and crying, with hands placed on the painful region and an antalgic posture. He sits in "W" position; has plano-valgus foot, frequent, generalized joint crepitus, with visible hypermobile joints in hands.

Neuropsychomotor development was normal until seven months of age, sat in "W" position and crawled in sitting position. The patient smiled socially, ate regularly and adequately for age, had normal grip strength, lifted food to mouth, handled and played with toys. At seven months of age, he exhibited generalized muscle hypotonia after a fever of unknown etiology. Achieved independent gait at four years of age, staggering and "dragging" one leg. At eight years of age, he climbed stairs without assistance.

At 12 months of age, the patient demonstrated behavior indicating pain in the lower limbs, accompanied by crying and indication of the location of the site by placing pressure with the hands, predominantly on the knees and in the gluteus region. Pain currently occurs in lumbosacral region and temporomandibular joints (TMJ). Debilitating manifestations of pain along spinal column occurred weekly. Debilitating dislocations of knees and hips occurred seven or more times a day. Spontaneous bruising emerged at 12 months of age, increased in frequency and in different regions of the body, predominantly the lower limbs and left hip (specifically in the gluteus region and calves). Dislocations began at 13 years of age, accompanied by crying and screaming, occurring exclusively in knees and ankles up to 2016 and subsequently in hip, TMJs and, also, in fingers of the hands (Fig. 1B), accompanied by pain, frequent audible joint crepitus with functional disability; currently, the dislocations occur predominantly in hip and TMJs more sporadically, but remain

debilitating. Frequency of dislocations increased during period of growth spurt, along with debilitating manifestations of pain while walking, with negative impact on activities of daily living. Patient demonstrates characteristic behavior of fatigue when sits down abruptly, but without the manifestation of characteristics suggestive of pain. He exhibits highly frequent signs of synovitis in knees and has diagnosis of bilateral femoropatellar chondromalacia, which is greater on right side. Sleep disorder, agitated sleep with screaming that is difficult to control. The patient exhibits signs of allergy on skin, predominantly in flexor region of elbows and hands. After acute disability at 14 years of age, he was unable to walk for six months due to temporary loss of motricity in lower limbs, supposedly due to spondylolisthesis, during hyperflexion of the head by JH in the cervical region (Fig. 1C); regained locomotion in this year with no other sequelae. At 15 years of age, lost consciousness after complete flexion of head and placing tongue on thorax. Beginning with growth spurt at 13 years of age, manifestations of pain, bruising and joint dislocations increased in frequency in different regions of the body; apparent manifestation of severe bruxism.

Currently, the patient has independent gait under the supervision and protective support of parents (permanently monitored). He exhibits rectification of physiological curves of the spine, with postural and functional deformities of the hands and feet (plano-valgus, inverted feet), valgus knees and pelvic retroversion. Hands and feet have hypermobile joints with extreme ranges of motion; deformities and characteristics of arachnodactyly in feet and hands. Crepitus in several joints, but predominantly in knees and wrists. Muscle strength is apparently normal and suggestive of grades 3 to 5, with lower degrees of strength in elbows, hands and feet. Muscle tone appears impaired, with significant hypotrophy, motricity and joint ranges maintained at or beyond extremes. Musculoskeletal palpation exam hindered due to characteristics related to ASD. Hand posture with hyperflexion of wrist, passive apposition of thumb is complete upon touching the flexor region of the forearm, bilaterally; hyperextension of fifth finger is 120°, totalizing Beighton score of four points. Hypermobile hip, knees, angles and toes due to numerous episodes of dislocation presumed to cause sequelae.

DISCUSSION

Concomitant ASD symptoms and EDS-HT were described by Baeza-Velasco et al. (2016)⁵, which are in agreement with the present study. Since pain may be overlooked in ASD, especially in patients without functional language, to be awareness of the association between ASD and EDS-HT may be useful to identify who among the ASD patients may suffer from chronic pain¹⁶. Preventive measures should be taken through constant manifestations of pain, fatigue, joint dislocations, anxiety and sleep disorders in children and adolescents with JH Fig. 1A.

Such care did not occur in the present case due to unawareness with regard to joint instability stemming from hypermobile joints. There are records of debilitating pain manifested by antalgic posture and crying.

In the present case, the parental reports and results of the analyses demonstrated a loss of functional health of the locomotion system and delayed motor development¹¹. In this context, the identification of children and adolescents with hypermobile joints and other characteristics is extremely important for the establishment of early intervention Fig. 1A.

CONCLUSION

The analysis based on the clinical history obtained from the parents, observations, physical examination and the application of the

diagnostic criteria revealed the characteristics of hypermobile joints, generalized pain, signs of fatigue and joint dislocations in different regions of the body. Thus, in addition to diagnosis of ASD, the patient has EDS-HT, which suggests suffering due to pain and the acquisition of physical disability, which increases the suffering and anguish of the family. The early identification of signs and symptoms of EDS-HT in childhood could enable a better understanding of the manifestations associated with ASD, the prevention of joint dislocations and a proper ergonomic design of the home environment to minimize suffering on the part of the patient and family. Finally, there is a need for population-based and longitudinal studies involving patients with a diagnosis of ASD to enable the earliest possible identification of the hypermobility type of EDS as well as a better understanding of the possible association between these conditions.

REFERENCES

- Fakhoury M. Autistic spectrum disorders: a review of clinical features, theories and diagnosis. *Int J Dev Neurosci* [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2020 Mar 04];43:70-7. doi: 10.1016/j.jidvneu.2015.04.003
- Bulbena A, Baeza-Velasco C, Bulbena-Cabre A, Pailhez G, Critchley H, Chopra P, et al. Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Mar 04];175(1):237-45. doi: 10.1002/ajmg.c.31544
- Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* [periódico na Internet]. 1973 [acesso em 2020 Mar 04];32(5):413-8. doi: 10.1136/ard.32.5.413
- Lamari NM, Medeiros MP, Lamari MM. Systemic manifestations of Ehlers-Danlos Syndrome hypermobility type. *Cell Sci Rep* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Mar 04];4(2):30-3. DOI: 10.15406/mojcsr.2017.04.00080
- Baeza-Velasco C, Hamonet C, Baghdadli A, Brissot R. Autism spectrum disorders and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility-type: Similarities in clinical presentation. *C Med Psicosom* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2020 Mar 04];(118):49-58.
- Grahame R, Hakim AJ. Joint hypermobility syndrome is highly prevalent in general rheumatology clinics, its occurrence and clinical presentation being gender, age and race-related. *Ann Rheumatic Dis* [periódico na Internet]. 2006 [acesso em 2020 Nov 19];65(Supl2):263.
- Bravo JF, Wolff C. Clinical study of hereditary disorders of connective tissues in a Chilean population: joint hypermobility syndrome and vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Rheum* [periódico na Internet]. 2006 [acesso em 2020 Nov 19];54(2):515-23. doi: 10.1002/art.21557
- Ghali N, Sobey G, Burrows N. Ehlers-Danlos syndromes. *BMJ* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2020 Nov 19];366:l4966. doi: 10.1136/bmj.l4966
- Lamari NM, Lamari MM. Characterization of Brazilian children with joint hypermobility. *Int J Psychiatry* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2020 Nov 19];2(2):011. DOI: 10.23937/2572-4215.1510011
- Cederlof M, Larsson H, Lichtenstein P, Almqvist C, Serlachius E, Ludvigsson JF. Nationwide population-based cohort study of psychiatric disorders in individuals with Ehlers-Danlos syndrome or hypermobility syndrome and their siblings. *BMC Psychiatry* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2020 Mar 04];16:207. doi: 10.1186/s12888-016-0922-6
- Shetreat-Klein M, Shinnar S, Rapin I. Abnormalities of joint mobility and gait in children with autism spectrum disorders. *Brain Dev* [periódico na Internet]. 2014 [acesso em 2020 Nov 19];36(2):91-6. doi: 10.1016/j.braindev.2012.02.005
- Gamsiz ED, Sciarra LN, Maguire AM, Pescosolido MF, Van Dyck LI, Morrow EM. Discovery of rare mutations in autism: elucidating neurodevelopmental mechanisms. *Neurotherapeutics* [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2020 Mar 04];12(3):553-71. doi: 10.1007/s13311-015-0363-9
- Jeyabalan N, Clement JP. SYNGAP1: mind the gap. *Front Cell Neurosci* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2020 Mar 04];10:32. doi: 10.3389/fncel.2016.00032
- Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* [periódico na Internet]. 2000 [acesso em 2020 Mar 04];27(7):1777-9.
- Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Nov 19];175(1):8-26. doi: 10.1002/ajmg.c.31552
- Baeza-Velasco C, Cohen D, Hamonet C, Vlamynck E, Diaz L, Cravero C, et al. Autism, joint hypermobility-related disorders and pain. *Front Psychiatry* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2020 Nov 19];9:656. doi: 10.3389/fpsy.2018.00656
- Lamari MM, Lamari NM, Medeiros MP, Pavarino EC. Signos y síntomas en niños y adolescentes con hiper movilidad articular: un estudio transversal cuantitativo observacional. *Rev Chil Reumatol* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Nov 19];36(2):42-53.

Atividade Física para Mulher Portadora de Síndrome de Churg Strauss: Relato de Caso

Physical Activity for a Woman with Churg Strauss Syndrome: Case Report

Dagnou Pessoa de Moura¹ 

RESUMO

Introdução: A síndrome de Churg Strauss (SCS) é uma doença autoimune de etiologia indeterminada. Seu diagnóstico é difícil, não somente pela raridade, mas também pela sobreposição clínica e anatomopatológica que pode haver entre diferentes vasculites; por este motivo, pode ter sua prevalência subestimada. Manifestações sistêmicas incluem mialgia, febre, perda de peso, artralgia, alterações cutâneas, neuropatia periférica, envolvimento pulmonar, de trato gastrointestinal e cardiomiopatia. Comumente são utilizados glicocorticoides para combater os efeitos da doença, entretanto, apresentam efeitos colaterais importantes, como obesidade centrípeta, face em lua cheia, giba ou corcunda de búfalo, osteoporose, fraqueza, miopatia, atrofia muscular; necrose asséptica da cabeça do fêmur e úmero, além da depressão do sistema imunológico. **Objetivo:** Relatar um caso singular de uma paciente diagnosticada com SCS por 10 anos, que realiza tratamento com corticosteroides e treinamento físico para combater os efeitos colaterais do tratamento farmacológico. **Relato de caso:** Para combater os efeitos colaterais desse tratamento, foi adotado o treinamento de força (TF) e corrida. A paciente realizou TF três a cinco vezes por semana durante todo o período de tratamento até o momento. A carga utilizada em seus treinamentos variou entre 50 a 70% de 1 Repetição Máxima, de acordo com a periodização, além de corridas duas vezes por semana com percepção subjetiva de esforço entre 4 e 6. Regularmente foram realizados exames de sangue para análise de eosinófilos, densitometria óssea e avaliações antropométricas. O treinamento mostrou indícios de ser útil na manutenção da composição corporal e da densidade mineral óssea (DMO). **Conclusão:** O TF e o treinamento aeróbio são estratégias importantes no combate aos efeitos da SCS e do tratamento com corticosteroides.

Palavras-Chave: Treinamento de Força; Sistema Imunológico; Corticosteroides.

ABSTRACT

Introduction: Churg Strauss Syndrome (CSS) is an autoimmune disease of undetermined etiology. Its diagnosis can be difficult, not only because of its rarity, but also because of the clinical and anatomopathological overlapping that could be present among different vasculitis; for this reason, it may have an underestimated CSS prevalence. Systemic manifestations include myalgia, fever, weight loss, arthralgia, skin changes, peripheral neuropathy, pulmonary involvement, gastrointestinal tract involvement, and cardiomyopathy. Glucocorticoids are commonly used to fight the effects of the disease, however, these have important side effects, such as centripetal obesity, "full moon face", gibe or "buffalo hump", osteoporosis, weakness, myopathy, muscle atrophy, aseptic necrosis of the femoral head and humerus, and decrease of the immune system function. **Objective:** To report a unique case of a patient diagnosed with CSS for 10 years, who is undergoing treatment with corticoids and physical training to fight the side effects of pharmacological treatment. **Case Report:** To fight the side effects of this treatment; strength training (ST) and running were introduced. The patient underwent strength training three to five times a week throughout the treatment period so far. The load used in her training ranged from 50 to 70% of 1 maximum repetition, according to the periodization, in addition to running twice a week with a subjective perception of effort between 4 and 6. Regular blood tests for eosinophil analysis, bone densitometry, and anthropometric evaluations were performed. The training has pointed out evidence of being useful in maintaining body composition and bone mineral density (BMD). **Conclusion:** FT and aerobic training are important strategies in fighting the effects of CSS as well as the corticosteroid treatment.

Keywords: Resistance Training; Immune system; Adrenal Cortex Hormones.

Contribuição dos autores: DPM coleta, tabulação, delineamento do estudo e elaboração do manuscrito.

Contato para correspondência:
Dagnou Pessoa de Moura

E-mail:
dagnou@hotmail.com

Conflito de interesses: Não há

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 12/09/2019
Aprovado: 26/08/2021



INTRODUÇÃO

A síndrome de Churg Strauss (SCS) é uma doença autoimune e de etiologia indeterminada. Seu diagnóstico é difícil, não somente pela raridade, mas também pela sobreposição clínica e anatomopatológica que pode haver entre diferentes vasculites; por este motivo, pode ter sua prevalência subestimada¹. Em 1990, o *American College of Rheumatology* revisou tais

critérios, sendo que pelo menos quatro dos seis critérios diagnósticos, citados a seguir, devem estar presentes para o diagnóstico da SCS: asma grave a moderada, eosinofilia periférica (> 10% ou $1,5 \times 10^9/L$), mono ou polineuropatia, infiltrados pulmonares transitórios, comprometimento dos seios paranasais e exame anatomopatológico obtido de biópsia demonstrando vasos sanguíneos com eosinófilos extravasculares².

As manifestações sistêmicas incluem mialgia, febre, perda de peso, artralgia, alterações cutâneas, neuropatia periférica, envolvimento pulmonar, de trato gastrointestinal e cardiomiopatia, asma e outros sintomas alérgicos, além de eosinofilia e vasculite necrosante de pequenos e médios vasos³⁻⁵.

Nessa patologia em questão, comumente são utilizados glicocorticoides para combater os efeitos da doença³, considerados ainda como padrão ouro para o tratamento de casos graves, uma vez que os GC são capazes de induzir a maturação celular (pneumócito tipo II), diferenciação celular (linhagens da crista neural) ou mesmo a morte celular por apoptose, o que permite seu uso também no tratamento de tumores, especialmente, os de linhagem hematopoiética. Ou seja, os GC têm papel central no tratamento de doenças nas quais estejam envolvidos mecanismos imunes e inflamatórios⁶. Entretanto, o GC possui efeitos colaterais importantes, como obesidade centrípeta, face em lua cheia, giba ou corcunda de búfalo, deposição supraclavicular, osteoporose, fraqueza, miopatia, atrofia muscular proximal; necrose asséptica de cabeça de fêmur e úmero e redução do sistema imunológico⁶.

Para minimizar esses efeitos indesejáveis, o exercício físico tem um papel importante, combatendo a perda de massa óssea e muscular, reduzindo o acúmulo de gordura e melhorando o sistema imunológico.

O objetivo desse estudo é fazer um relato de caso de uma paciente com SCS, diagnosticada há 10 anos. A partir do diagnóstico faz atividades físicas aeróbicas e contra resistência com intuito de minimizar os efeitos indesejáveis da patologia e do tratamento.

MÉTODOS

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Unisalesiano de Araçatuba/SP, Brasil, (CAAE: 76776717.0.0000.5379). Trata-se de um estudo de caso singular, de uma paciente portadora da SCS, diagnosticada há 10 anos, sexo feminino, caucasiana, dos 42 aos 52 anos de idade durante a intervenção. Relatou que passou por vários médicos durante dois anos sendo diagnosticada como asma tardia; uma vez que não apresentou a patologia citada durante a infância. Durante os exercícios físicos, o quadro asmático era agravado. Após dois anos realizando o tratamento para asma, o quadro relatado pela paciente agravou-se, havendo uma internação com quadro de pneumonia dupla com derrame pleural, comprometimento neurológico e articular, fazendo com que houvesse perda temporária dos movimentos locomotores. Não havia bactérias ou outros agentes que sustentassem tal quadro; nos hemogramas os níveis de eosinófilos estavam muito acima do normal. A partir de então foram feitas biópsias de escarro e de vasculite, pois apresentou manchas de sangue entre os dedos e sola dos pés, além de biópsia aberta e tomografia do pulmão.

Por meio das biópsias foi então diagnosticado SSC, em novembro de 2006, dando início imediato ao tratamento com alta dose de corticosteroides, aproximadamente 80 miligramas diariamente, além de ciclofosfamida, um quimioterápico realizado por pulsoterapia. O tratamento com ciclofosfamida foi realizado por dois anos em doses decrescentes. O corticosteroides prednisona é utilizado até o momento, a dosagem varia de acordo com o nível sanguíneo de eosinófilo e do resultado dos exames de raios-X do pulmão, variando de 2,5 a 10 miligramas. Por conta da SCS, a paciente apresenta sinusite crônica. Como cuidados gerais, ela evitava a exposição prolongada ao sol, noites com sono de qualidade ruim, realizava exercícios regulares e procurava ao máximo ter uma alimentação equilibrada.

Alguns exames são feitos com frequência, como os hepáticos e tomografia do pulmão, que são realizados a cada dois anos, além do hemograma, para verificar os níveis de eosinófilos. Exames de glicose, triglicérides e colesterol, do fundo dos olhos e cardíacos são realizados regularmente, mas esses são devidos ao tratamento com GC.

O protocolo de treinamento foi constituído por três sessões de treinamento de força por semana com duração de aproximadamente 50 minutos. As sessões alternavam-se em treinos de membros superiores (supino horizontal, flexão de braço, puxador frente, remada baixa, rosca direta com barra e com halteres, tríceps testa e *pulley*, elevação lateral e desenvolvimento). Também treinamento para membros inferiores como agachamento, *Leg Press*, *Stiff*, levantamento terra, cadeira extensora, mesa flexora, panturrilha com perna estendida e elevação pélvica). A carga variava entre 50 e 70% de 1 repetição máxima (RM) de acordo com periodização, duas semanas com carga de 50% de 1RM, duas semanas com carga de 60% de 1RM e duas semanas com carga de 70% de 1RM. Sempre, após a sexta semana, um novo teste de 1RM foi realizado para atualizar a carga para o próximo ciclo de treinos com 50%, 60% e 70% de 1RM. Atividades de impacto também eram realizadas, com uma ou duas sessões de corridas contínuas com a percepção de esforço (PSE) entre quatro e cinco, mais uma sessão de corrida intervalada, com dois minutos com a PSE entre cinco e sete e dois minutos de caminhada para recuperação. A escala de percepção subjetiva de esforço que varia entre 0 a 10, onde 0 é repouso e 10 é exaustão física. O protocolo para determinar a composição corporal foi o de dobras cutâneas, por meio de um adipômetro da marca Cardiomed®.

As alterações na densidade mineral óssea (Tabela 1) indicam que o treinamento foi importante para manutenção da DMO, na região do colo do fêmur; houve na DMO uma redução na de 8,9%, entre os anos de 2007 e 2009, entre 2009 e 2011, um importante acréscimo na DMO de 4,1%, entre 2011 e 2012 uma perda de tecido ósseo de 7,4% e entre 2012 e 2014. Uma redução na DMO de 3,4%, entre 2014 e 2017, uma redução de 0,84%; um valor extremamente baixo de perda de tecido ósseo. Na região da coluna houve uma perda de 13,6% em 10 anos, dentro da faixa natural para a idade. No colo do fêmur, a perda de DMO foi de 15,55%, ambos dentro da faixa normal de perda óssea para a idade. Apesar das perdas de DMO, a paciente não apresentou osteopenia ou osteoporose em nenhuma região.

Tabela 1. Evolução da densitometria óssea de paciente com síndrome de Churg Strauss, tratada com corticoesteróide e que realizava exercício físico. Lins/SP, Brasil.

Ano	2007	2009	2011	2012	2014	2017
Coluna Vertebral L2 a L4 (g/cm ²)	1,405	1,406	1,304	1,298	1,268	1,214
Colo Femoral (g/cm ²)	1,113	1,020	1,061	0,982	0,948	0,940

Os valores de referência para os eosinófilos são entre 50 e 400 unidades por mm³ de sangue, em novembro de 2006 a paciente chegou a valores de 11988/mm³. Em 2012, apresentou a valor mais baixo desde o diagnóstico, 412/mm³; desde então vem variando na faixa de 8 a 9 centenas.

Para pacientes acima de 45 anos, é aceitável redução na densidade mineral óssea (DMO) anual de até 2%. Entre os anos de 2007 e 2009, na região da coluna vertebral, não apresentou alteração significativa na DMO. Entre 2009 e 2011 houve uma perda de 7,2%, entre 2011 e 2012 não apresentou alterações significativas, entre 2012 e 2014 apresentou uma redução de 2,3%, entre 2014 e 2017, houve redução de 4,25, dentro da normalidade em três anos.

Com relação à composição corporal (Tabela 2), em 2010 estava em 28,4% de gordura corporal, em 2012, estava em 21,6%, em 2014 com 26,4%, em 2017 com 22,78%.

Tabela 2. Composição corporal e medidas antropométricas de paciente com síndrome de Churg Strauss, tratada com corticoesteróide e que realizava exercício físico. Lins/SP, Brasil.

Ano	2010	2012	2014	2017
Percentual de gordura (%)	28,4	21,6	26,4	22,78
Massa corporal (Kg)	60,2	57,2	60,0	57,8
Cintura (cm)	73	67	71,5	71
Abdome (cm)	84	74,5	84	83,5
Quadril (cm)	98,5	93,5	100,5	96,5

DISCUSSÃO

Não há na literatura resultados sobre treinamento de força e SSC, nem sobre treinamento de força relacionados com o uso de GC, porém há estudos sobre as variáveis afetadas pelo uso prolongado da droga. Dentre os principais efeitos colaterais do tratamento com GC para portadores de SCS são atrofia muscular, perda de massa óssea e alteração do metabolismo do tecido adiposo.

O sinal mais comum da SCS é a asma grave a moderada. O exercício físico tem um papel importante para a melhora da qualidade de vida dessa população específica. Os músculos respiratórios são músculos esqueléticos e, portanto, podem sofrer deficiências e alterações semelhantes a qualquer músculo esquelético enfraquecido. O que pode ocorrer devido à má nutrição, fadiga de treinamento ou outras patologias. Ao mesmo tempo, os músculos respiratórios podem ser treinados a fim de melhorarem a sua força e resistência. Dessa forma, trabalhos envolvendo exercícios físicos, tais como, caminhadas, corridas de baixa intensidade, no limiar anaeróbio ou intervaladas, e cicloergômetro para complementar o tratamento farmacológico vêm demonstrando bons resultados. Resultados, tais como, melhora da performance aeróbia, diminuição do lactato sanguíneo ao esforço e diminuição da ventilação minuto (durante esforço), aumento na captação máxima de oxigênio, redução do número de crises e redução do uso da medicação de alívio e anti-inflamatória⁷⁻⁹. No presente estudo, houve melhora importante do quadro asmático, com espaçamento maior do quadro de broncoespasmo, assim como, abrandamento do mesmo.

O treinamento físico também contribui para manutenção da massa óssea. Desta forma ao buscar o tipo de exercícios ideal para a perda de massa muscular e óssea, programas de exercícios físicos com baixa a moderada intensidade têm se mostrado ineficazes em aumentar significativamente a DMO. No entanto, os programas que incorporaram exercícios com pesos de alta intensidade são eficazes em aumentar significativamente a DMO, com recomendações de perto de 80 a 85%1RM¹⁰. Sendo assim, exercícios intensos podem promover ossos com maior densidade mineral quando comparados com os exercícios de menor intensidade. O motivo pelo qual o treinamento de força causa essa resposta fisiológica é o fato que o mesmo gera estresse no tecido ósseo, estimulando a remodelagem do mesmo; o cálcio e o fósforo acumulam-se na região e são absorvidos. Outra possibilidade é de um mecanismo alternativo ou sinérgico ao anterior, no qual se postula a existência de mecanorreceptores no osso, regulados por hormônios sexuais, que transformariam estímulos de tensão em estímulos bioquímicos para a osteogênese. Com a tensão imposta, os osteoblastos começam a formação do processo ósseo depositando fibras colágenas na matriz óssea¹¹. No presente estudo, a paciente apresenta calcificações na articulação do ombro, devido à sua atividade laboral apresentar movimentos repetitivos. A articulação do joelho apresenta quadros esporádicos de dor, como o treinamento precisa respeitar a individualidade, foi prudente nesse caso utilizar uma carga menor, gerando mais segurança e conforto

para a praticante. Além do mais, em uma metanálise sobre a carga que geraria maior ganho de massa muscular, o percentual de carga não era o fator mais importante para a hipertrofia muscular, cargas altas e moderadas, se realizadas até a fadiga muscular, apresentaram resposta hipertrófica semelhante¹².

O treinamento de força proporciona aumento da força muscular¹³, o que é importante para manutenção da saúde, reduz riscos de quedas e aumenta o equilíbrio¹⁴. Outro ponto importante a ser considerado é o fato de também proporcionar uma redução da taxa de gordura corporal¹⁵. Um dos importantes fatores que levariam a contribuir com a redução do peso seria: a manutenção da taxa metabólica de repouso, através da manutenção da massa muscular e o aumento no consumo de energia pós-exercício (EPOC - *excess post-exercise consumption*). Após o exercício, o consumo de oxigênio permanece acima dos níveis de repouso por um determinado período de tempo, denotando maior gasto energético durante este exercício, acarretando um aumento no gasto calórico diário. Porém, pesquisas sobre o tema são muito contraditórias; uma vez que o balanço energético tem uma atuação predominante na composição corporal, sendo que o exercício físico seria uma das estratégias para proporcionar balanço calórico negativo.

CONCLUSÃO

O treinamento de força e o aeróbio em intensidade moderada são importantes aliados para portadores de Síndrome de Churg Strauss, em especial, para combater os efeitos deletérios do tratamento prolongado com glicocorticoide (GC).

A perda de massa óssea e o ganho de gordura corporal são os efeitos colaterais mais comuns do tratamento prolongado com GC. Portanto, como apresentado neste relato de caso, o treinamento de força e o aeróbico mostram ser estratégias úteis para minimizar esses problemas.

REFERÊNCIAS

- Barros JM, Antunes T, Barbas CSV. Síndrome de Churg-Strauss. J Bras Pneumol. 2005;31(Supl 1):S27-31. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132005000700008>
- Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. Ann Intern Med. 1998;129(5):345-52. DOI: 10.7326/0003-4819-129-5-19980910-00001
- Greco A, Rizzo MI, Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Ruoppolo G, et al. Churg-Strauss syndrome. Autoimmun Rev. 2015; 14(4):341-8. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.12.004
- Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome) J Autoimmun. 2014;48-49:99-103. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.018
- Mahr A, Mossiq F, Neumann T, Szczeklik W, Taillé C, Vaglio A, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. Curr Opin Rheumatol, 2014;26(1):16-23. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000015
- Longui CA. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. J.Pediatr (Rio J). 2007;83(5Supl):S163-71. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572007000700007>
- Francisco CO, Bhatwadekar SA, Babineau J, Reid WD, Yadollahi A. Effects of physical exercise training on nocturnal symptoms in asthma: systematic review. PLoS One. 2018;13(10): e0204953. DOI: 10.1371/journal.pone.0204953
- Turk Y, Van Huisstede A, Franssen FME, Hiemstra PS, Rudolphus A, Taube C, et al. Effect of an outpatient pulmonary rehabilitation program on exercise tolerance and asthma control in obese asthma patients. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2017;37(3):214-22. doi: 10.1097/HCR.0000000000000249
- Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Determinants of weight loss success utilizing a meal replacement plan and/or exercise, in overweight and obese adults with asthma. Respirology. 2015; 20(2):243-50. doi: 10.1111/resp.12423
- Nguyen VH. Osteoporosis prevention and osteoporosis exercise in community-based public health programs. Osteoporos Sarcopenia. 2017;3(1):18-31. <https://doi.org/10.1016/j.afos.2016.11.004>
- Santarem JM. Fisiologia do exercício e treinamento resistido na saúde, na doença e no envelhecimento. CECAFI - Centro de Estudos em Ciência da Atividade Física da Faculdade de Medicina da USP, 2007 [acesso em 2020 Mar 11]. Disponível em: <https://biodelta.com.br/especializacao/>

12. Schoenfeld BJ, Grgic J, Ogborn D, Krieger JW. Strength and hypertrophy adaptations between low- vs. high-load resistance training: a systematic review and meta-analysis. *J Strength Cond Res*. 2017;31(12): 3508-23. doi: 10.1519/JSC.0000000000002200
13. Zemková E, Kyselovičová O, Jeleň M, Kováčiková Z, Ollé G, Štefániková G, et al. Upper and lower body muscle power increases after 3-month resistance training in overweight and obese men. *Am J Mens Health*, 2017;11(6):1728-38. doi: 10.1177/1557988316662878
14. Joshua AM, D'Souza V, Unnikrishnan B, Mithra P, Kamath A, Acharya V, Venugopal A. Effectiveness of progressive resistance strength training versus traditional balance exercise in improving balance among the elderly - a randomised controlled trial. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8(3):98-102. doi: 10.7860/JCDR/2014/8217.4119
15. Moura DP, Mattos DMS, Higino WP. Efeitos do treinamento resistido em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo II. *Rev Bras Ativid Física Saúde*. 2006;11(2):32-8. <https://doi.org/10.1177/1557988316662878>

Contribuição dos autores: GSM coleta, tabulação, delineamento do estudo, etapas de execução, elaboração e redação do manuscrito. GCB coleta, tabulação, delineamento do estudo, etapas de execução, elaboração e redação do manuscrito. CM orientação do manuscrito, discussão dos achados e delineamento do estudo. ZC orientação do projeto e delineamento do estudo

Contato para correspondência:
Grazielle Santos Machado

E-mail:
graziellem@hotmail.com.br

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Recursos Próprios

Recebido: 02/03/2020

Aprovado: 18/11/2021



Doença de Krabbe: relato de casos sobre o espectro fenotípico de uma leucodistrofia metabólica multifacetada

Krabbe's disease: case report on the phenotypic spectrum of a multifaceted metabolic leukodystrophy

Grazielle Santos Machado¹, Gabriela Cruz Barbosa¹, Charles Lourenço¹, Zumira Carneiro¹

RESUMO

Introdução: A doença de Krabbe, também conhecida como leucodistrofia de células globoides, é uma enfermidade autossômica recessiva rara causada pela deficiência da galactocerebrosidase (GALC). Seu diagnóstico baseia-se em teste enzimático seguido por estudo genético-molecular do gene GALC. As manifestações clínicas são diversas e incluem alterações motoras, envolvimento cognitivo com irritabilidade, espasticidade e regressão do desenvolvimento, com óbito em idade bastante precoce na forma infantil clássica. Nas formas de início tardio, os fenótipos são mais atenuados com anormalidades da marcha e progressão mais lenta. **Objetivos:** Demonstrar a variabilidade fenotípica de uma coorte brasileira considerando o caráter multiétnico dessa população e enfatizar a importância do diagnóstico precoce para possível tratamento; uma vez que há evidências de melhora da sua evolução e prognóstico. **Relato de Casos:** São apresentados três casos de pacientes do sexo masculino com Leucodistrofia de Células Globoides; todos filhos de pais não consanguíneos, com diagnóstico molecular e sem variação comum, reforçando o caráter multiétnico da população brasileira. A idade de início das manifestações clínicas foi variável (um mês, oito meses e dois anos) e o diagnóstico da doença foi realizado entre os três meses e os dois anos de vida. Os pacientes apresentaram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, diversas manifestações neurológicas e a ressonância magnética de encéfalo foi similar entre eles. Os pacientes do estudo não receberam o tratamento, pois não foram diagnosticados precocemente; dois deles apresentaram complicações da doença e evoluíram a óbito. **Conclusão:** A Leucodistrofia de Células Globoides apresenta uma alta variabilidade fenotípica com múltiplas manifestações. Além disso, o diagnóstico precoce da doença é um desafio que impacta diretamente no prognóstico e na única terapia disponível no momento; o transplante de medula óssea. Adicionalmente, o diagnóstico acurado da enfermidade viabiliza o aconselhamento genético familiar e auxilia na melhora dos cuidados de reabilitação do paciente.

Descritores: Leucodistrofia de Células Globoides; Galactosilceramidase; Leucodistrofia de Células Globoides; Triagem Neonatal; Psicossina.

ABSTRACT

Introduction: *Krabbe's disease, also known as globoid cell leukodystrophy, is a rare autosomal recessive disorder caused by galactocerebrosidase (GALC) deficiency. Its diagnosis is based on an enzymatic test followed by molecular genetic study of the GALC gene. Clinical manifestations are diverse and include motor alterations, cognitive involvement with irritability, spasticity and developmental regression, with death at a very early age in the classic infantile form. In late-onset forms, the phenotypes are more attenuated with gait abnormalities and slower progression. Objectives:* To demonstrate the phenotypic variability of a Brazilian cohort considering the multiethnic character of this population, and to emphasize=point out the importance of early diagnosis for the possibility of treatment, since there is evidence of improvement in evolution and prognosis. **Case Study:** Three cases of male patients with Globoid Cell Leukodystrophy are presented, all children of non-consanguineous parents, with molecular diagnosis and without common variation, reinforcing the multiethnic character of the Brazilian population. The onset age of clinical manifestations varied (one month, eight months and two years) and the disease was diagnosed between three months and two years of age. The patients had neuropsychomotor development delay, different neurological manifestations and brain magnetic resonance imaging was similar between them. The study patients did not receive treatment because they were not diagnosed early and two of them had complications of the disease and died. **Conclusion:** Globoid Cell Leukodystrophy presents a high phenotypic variability with multiple manifestations. Furthermore, the early diagnosis of the disease is a challenge that directly impacts the prognosis and the only therapy currently available; bone marrow transplantation. Additionally, the accurate diagnosis of the disease enables family genetic counseling and helps to improve the patient's rehabilitation care.

Descriptors: *Leukodystrophy, Globoid Cell; Galactosylceramidase; Leukodystrophy, Globoid Cell, Neonatal Screening; Psychosine.*

INTRODUÇÃO

A doença de Krabbe (DK) ou Leucodistrofia de Células Globoides (OMIM 245200) é uma

enfermidade degenerativa, de herança autossômica recessiva, causada por perda de atividade enzimática da galactocerebrosidase (GALC), devido a uma variação no gene que a

codifica¹. Trata-se de uma rara enfermidade com incidência estimada de 1/100.000 nascidos vivos². Foi descrita pela primeira vez, em 1916, quando Knud Krabbe relatou uma forma atípica de esclerose familiar difusa no cérebro.

A GALC é responsável pelo catabolismo lisossomal e, estando deficiente, ocorre um depósito lisossomal de galactolipídeos (componentes lipídicos da membrana de mielina), entre outros componentes². Os principais galactolipídeos são galactocerebrosídeos e psicossina, os quais, em excesso, são responsáveis pela destruição das células que produzem a bainha de mielina, resultando na desmielinização no sistema nervoso central e periférico³.

Há formas clinicamente diferentes da DK, caracterizadas, principalmente, pela idade do paciente quando aparecem as primeiras manifestações e pela velocidade da deterioração neurológica: a forma infantil clássica e as formas de início tardio, as quais podem manifestar-se no final da infância, no período juvenil ou no adulto⁴. A doença de Krabbe infantil é a forma mais encontrada. As manifestações começam agudamente por volta dos 4-6 meses de idade com inquietação, irritabilidade, rigidez progressiva, dificuldade na alimentação, podendo apresentar também convulsões e espasmos tônicos⁵. A progressão clínica segue com declínio neurológico rápido e pode levar à morte em idade precoce.

O diagnóstico da forma infantil clássica pode ser feito a partir de achados clínicos como combinação de acometimento do sistema nervoso central rapidamente progressivo com envolvimento de nervo periférico. É perceptível pela diminuição dos reflexos osteotendíneos e no exame de eletroneuromiografia, com atraso de velocidade de condução do nervo motor².

Por outro lado, a Leucodistrofia de Células Globoides de início tardio pode se manifestar na infância ou na idade adulta, a maior parte apresenta sintomas entre três e 10 anos de idade, mas também há casos de pacientes que permaneceram saudáveis até 40 ou 60 anos de idade². A forma tardia com início na idade adulta é clinicamente rara e os pacientes podem manter as habilidades intelectuais inalteradas por muitos anos⁶. Nessa forma de início tardio, a manifestação mais comum é a paraparesia espástica com evolução lenta e são menos comuns a neuropatia motora e sensorial, hemiparesia, ataxia cerebelar ou cegueira cortical³.

O diagnóstico da DK é confirmado com a detecção da redução da atividade da GALC, nos leucócitos isolados a partir de amostra de sangue periférico, e na cultura de fibroblastos da pele ou células fetais em caso de investigação pré-natal. A análise molecular pode ser realizada posteriormente por aconselhamento genético⁴.

Relatamos uma série de casos avaliados, em 2018, abordando a variabilidade da Leucodistrofia de Células Globoides em suas formas de apresentação, evidenciando seus diferentes sinais e sintomas em cada subtipo. O diagnóstico precoce dessa doença possui impacto não só no prognóstico e na terapêutica específica (para realização de transplante de medula óssea), mas também na melhora dos cuidados de reabilitação do paciente e no aconselhamento genético familiar.

O estudo dos casos foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Estácio, município de Ribeirão Preto, CEP 14.096-160, sob o número do CAAE: 70623317.7.0000.5581. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido do responsável legal dos pacientes.

CASO CLÍNICO 1

Paciente sexo masculino, com idade de um ano e cinco dias, filho de pais não consanguíneos que foi encaminhado para investigação de irritabilidade, espasticidade e choro excessivo. Nasceu de parto

cesárea, após uma gestação sem intercorrências; a termo (39 semanas), pesando 3,050 kg e com 49cm de comprimento. Realizou os testes de triagem neonatal, sem alterações. Não apresentou intercorrências perinatais.

No primeiro mês de vida, o paciente apresentava disfagia e sucção ineficiente. Em decorrência dessa particularidade, o aleitamento materno ocorreu até os quarenta dias de vida, sendo posteriormente introduzida a fórmula infantil; a alimentação nos primeiros meses de vida, consistia em comidas pastosas e amassadas. Acerca dos marcos neuromotores do desenvolvimento, o paciente apresentou um atraso global sem sustentabilidade de tronco e cabeça, não sentava e não falava. Como antecedentes médicos, o paciente apresentou várias internações por infecções respiratórias recorrentes devido à microaspiração de alimentos.

A partir dos três meses de vida, em decorrência dos sintomas motores apresentados, paciente foi encaminhado para avaliação com um neuropediatra. Foi solicitado exame de ressonância magnética de encéfalo, onde foi possível notar alteração de substância branca cerebral, o que direcionou a investigação para causas de leucodistrofia. Realizou-se análise de atividade enzimática para leucodistrofias lisossomais, sendo positivo para Leucodistrofia de Células Globoides, por deficiência de galactosilceramidase - GALC (Tabela 1).

Tabela 1. Análise de atividade enzimática para leucodistrofias lisossomais e variação do gene GALC.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Teste enzimático da galc	< 0,1 (LOQ) $\mu\text{mol/L/h}$ Valor de referência: $\geq 0,1$	5,3 (nmol/17h/mg proteína) Valor de referência: 14-53	2 (nmol/17h/mg proteína) Valor de referência: 14-53
Variação do gene galc	Variação <i>missense</i> homozigota c.884A>T p(Asn295Ile) no Éxon 8	Variações heterozigotas c.99del (p.C34Vfs*38) no Éxon 1 e c. 678G>A no Éxon 7 (p. A225T) Presença de variante de significado incerto c.9G>T (p3G3) no Éxon 1	Variação <i>missense</i> homozigota c.1753G>T (p.Gly585Cys) no Éxon 11

Fonte: Os autores (2019).

Ao exame físico, o paciente apresentava fâcies simétrica, com nistagmo; pouco contato visual; reflexos osteotendíneos hiperativos em membros superiores e, particularmente, em membros inferiores; hipotonia global, sem controle cervical ou de tronco; reflexo cutâneo-plantar em extensão; presença de "startle" (mioclonia audiogênica). O paciente foi a óbito com dois anos de idade devido às complicações da doença de Krabbe, que culminaram em insuficiência respiratória e parada cardiorrespiratória.

CASO CLÍNICO 2

Paciente de sexo masculino, seis anos de idade, filho de casal jovem e não consanguíneo, encaminhado para avaliação da dificuldade de deambulação progressiva, apresentando perda de equilíbrio e quedas frequentes. Nasceu de parto cesárea, sem complicações, a termo, com peso 3,690 kg e 51cm de comprimento. Realizou os testes de triagem neonatal, sem apresentar alterações. A mãe realizou o pré-natal, fez uso correto das vitaminas e nega uso de drogas e bebidas alcoólicas durante a gravidez. Não apresentou nenhuma intercorrência.

O paciente apresentou desenvolvimento normal para a idade até os dois anos de vida, falou com um ano de idade e começou a

formar frases por volta dos dois anos. Após esse período houve uma regressão na fala e no ato de caminhar. No entanto, o paciente não apresentava irritabilidade ou dificuldade de deglutição. Dessa forma, foram solicitados exames de neuroimagem que foram sugestivos de Leucodistrofia de Células Globoides (Figura 1).

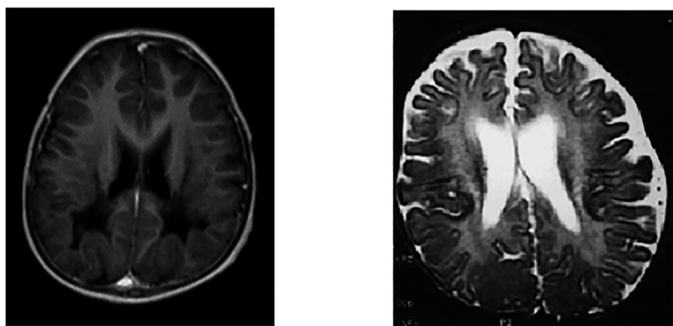


Figura 1. Imagem de ressonância nuclear magnética de crânio de paciente com doença de Krabbe de início tardio mostrando atrofia frontoparietal e hiperintensidade de sinal na sequência T2 do braço posterior da cápsula interna (Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2015).

Diante da suspeita diagnóstica, foi realizada a análise da atividade enzimática da GALC, que se mostrou diminuída (Tabela 1). Aos três anos de idade, o paciente iniciou um quadro de epilepsia que está controlado. Faz uso de Depakene®, Motore®, Baclofen®. Além disso, o paciente realiza atividades multidisciplinares como a equoterapia, hidroterapia, fisioterapia e terapia ocupacional que auxiliam na movimentação e na fala.

Ao exame físico, o paciente apresentava fâcies simétrica, movimentos oculares dentro da normalidade; voz disártrica; reflexos osteotendíneos hiperativos em membros superiores e inferiores; dismetria e disdiacocinesia; espasticidade em membros inferiores; presença de "startle"; boa interação com examinador.

CASO CLÍNICO 3

Paciente de sexo masculino, seis anos de idade, filho de pais não consanguíneos, iniciou um quadro de regressão neurológica a partir dos nove meses, que evoluiu rapidamente. Nasceu de parto normal, prematuro (33 semanas), pesando 2,480Kg e com 45 cm de comprimento. Permaneceu internado por dez dias, realizou fototerapia e fez uso de CPAP. Realizou os testes de triagem neonatal sem apresentar alterações. A mãe realizou o pré-natal, fez uso das vitaminas necessárias, negou o uso de drogas e álcool durante a gestação e, no quarto mês de gravidez, apresentou apêndice supurado com um abscesso de parede, que foi drenado durante três meses.

O paciente apresentou desenvolvimento normal para a idade até os oito meses. No nono mês, iniciou um déficit motor e perda de sustentação. Além disso, apresentava choro excessivo e irritabilidade. Com um ano e um mês, foi diagnosticado com doença de Krabbe por meio da análise da atividade enzimática da GALC (Tabela 1). Pai e mãe apresentam variações para o gene da doença em heterozigose.

A alimentação era realizada através da gastrostomia, também apresentava traqueostomia decorrente de pausas respiratórias e possuía sono irregular. O paciente realizava atividades multidisciplinares como fonoaudiologia, fisioterapia, hidroginástica e terapia ocupacional. Ao exame físico, o paciente apresentava fâcies simétrica com aparência facial emaciada, nistagmo; ausência de contato visual; reflexos osteotendíneos hiperativos globalmente; tetraparesia espástica com hipotonia axial sem controle cervical ou de tronco; reflexo cutâneo-plantar em extensão; e, presença de

"startle". O paciente apresentava descompensações respiratórias frequentes, era dependente de suporte ventilatório. Em uma dessas descompensações, foi necessária internação em unidade de terapia intensiva, sem melhora do quadro e evoluiu para óbito, após parada cardiorrespiratória.

DISCUSSÃO

A Leucodistrofia de Células Globoides é uma doença de armazenamento lisossomal autossômica recessiva causada pela deficiência da enzima GALC⁷. A falta desta enzima chave leva ao acúmulo de galactosilfosfina ou psicossina, que são neurotóxicas para o sistema nervoso (central e periférico), resultando em desmielinização⁸. As formas clínicas dessa doença variam de acordo com a idade de início e o curso clínico. Com o intuito de expandir a compreensão da história natural de variantes raras, criou-se o registro mundial de Krabbe, no qual foram encontrados 62% dos pacientes com manifestações de início infantil precoce, 10% com manifestação de início entre 7-12 meses (infantil tardia), 22% com início entre 13 meses a 10 anos (juvenil) e, por fim, 5% com início na fase adolescente/adulta⁹. Em relação à nossa coorte, um apresentou manifestações de início precoce (um mês) e os demais de início mais tardio (oito meses e dois anos).

A apresentação de sintomas em pacientes de início infantil precoce inclui irritabilidade, rigidez progressiva, inquietação, dificuldade na alimentação e até mesmo convulsão e espasmos tônicos⁵. Em um dos casos, foi evidenciada sucção ineficiente, irritabilidade, perdas motoras e espasticidade, além de choro excessivo. A forma tardia infantil apresenta prevalência de 20 a 30% dos casos infantis e variável quadro clínico, englobando regressão psicomotora, ataxia, irritabilidade e perda da visão⁹. Foram identificados dois pacientes com essa apresentação entre os casos relatados. Ambos apresentaram regressão psicomotora, embora um deles não tenha apresentado irritabilidade e dificuldade na alimentação. Assim como no paciente com a forma infantil precoce, um dos pacientes com a forma tardia também apresentou choro excessivo. Independentemente da forma de apresentação, os achados de ressonância magnética de encéfalo em nossos pacientes foram similares aos já descritos na literatura: alterações da substância branca cerebral e cerebelar, com espessamento do quiasma e do nervo óptico bilateralmente⁹.

Do ponto de vista de diagnóstico bioquímico e genético-molecular, nossos pacientes apresentaram típica deficiência enzimática da GALC, medida em papel-filtro e/ou leucócitos. Todos os casos tiveram confirmação molecular e, curiosamente, não havia variação comum aos pacientes descritos, embora já fossem variantes descritas previamente na literatura. A presença de diferentes variantes pode reforçar o fato de não haver, em nossa população, uma variação comum da doença, mas sim várias, refletindo o caráter multiétnico da população brasileira.

O estudo molecular do gene GALC permite não só a confirmação do diagnóstico bioquímico como também a possibilidade de realizar o diagnóstico genético pré-implantacional em que, usando técnicas de fertilização *in vitro*, é possível selecionar embriões que não sejam afetados pela doença. Além destas técnicas, é também possível realizar diagnóstico pré-natal através do estudo das variantes familiares em amniócitos cultivados a partir de coleta de líquido amniótico¹¹.

Outro ponto importante citado na literatura é a prevalência da Leucodistrofia de Células Globoides em pacientes cujos progenitores são consanguíneos. No entanto, nos casos relatados não foi possível fazer essa correlação, pois os pais não eram consanguíneos. Já em países como Israel que possuem comunidades endogâmicas, a

exemplo dos drusos e muçulmanos, há uma incidência anormalmente alta de pacientes com DK¹²⁻¹⁴.

No Brasil, há uma grande dificuldade na detecção precoce da Leucodistrofia de Células Globoides, por se tratar de uma doença rara, que não entra na lista de doenças detectadas pelo teste do pezinho. Já nos EUA, desde 2006, alguns estados tornaram obrigatória a dosagem da GALC nesse teste^{7,15-16}. O objetivo da triagem neonatal, nesse caso, seria o diagnóstico precoce a fim de se identificarem casos pré-sintomáticos, permitindo, assim, intervenções terapêuticas.

CONCLUSÃO

Diante dos casos apresentados, ficou evidenciada a variabilidade fenotípica da Leucodistrofia de Células Globoides através das diversas manifestações encontradas, assim como, das variantes detectadas nos testes genético-moleculares, o que corrobora para o caráter multifacetado da enfermidade. A triagem neonatal é justificada, considerando-se que pacientes em estágio pré-sintomático da forma infantil da doença podem ser tratados com transplante de células-tronco^{15,16}. Nesse contexto, os pacientes relatados que evoluíram com óbito poderiam ter tido um diagnóstico precoce com consequente melhoria na evolução e prognóstico. Por fim, mesmo na ausência de uma terapia específica curativa, há terapias que podem ser oferecidas aos pacientes para aliviar as manifestações clínicas, tais como, a Fisioterapia para auxiliar na diminuição do efeito das contraturas e melhoria do tônus muscular. Também, a Terapia Ocupacional para que os pacientes consigam se adaptar à nova realidade advinda da doença e medicamentos que possam melhorar a espasticidade, capacidade motora e controlar as crises convulsivas.

REFERÊNCIAS

1. Gucev Z, Tasic V. Compound Galactosylceramidase Gene (GALC) Heterozygosity in a Boy with Infantile Krabbe Disease (KD). *Prilozi*. 2015;36(3):99-101. doi: 10.1515/prilozi-2015-0084
2. Sano TS. Doença de Krabbe: a importância do diagnóstico precoce para seu prognóstico. *EINSTEIN*. 2012;10(2):233-5. doi: 10.1590/S1679-45082012000200019
3. Beltran-Quintero ML, Bascou NA, Poe MD, Wenger DA, Saavedra-Matiz CA, Nichols MJ, et al. Early progression of Krabbe disease in patients with symptom onset between 0 and 5 months. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):46. doi: 10.1186/s13023-019-1018-4
4. Kohlschütter A. Lysosomal leukodystrophies: Krabbe disease and metachromatic leukodystrophy. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1611-8. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00029-0
5. Bascou N, DeRenzo A, Poe MD, Escolar ML. A prospective natural history study of Krabbe disease in a patient cohort with onset between 6 months and 3 years of life. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):126. doi: 10.1186/s13023-018-0872-9
6. Adachi H, Ishihara K, Tachibana H, Oka N, Higuchi Y, Takashima H, et al. Adult-onset Krabbe disease presenting with an isolated form of peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*. 2016;54(1):152-7. doi: 10.1002/mus.25067
7. Orsini JJ, Kay DM, Saavedra-Matiz CA, Wenger DA, Duffner PK, Erbe RW, et al. Newborn screening for Krabbe disease in New York State: the first eight years' experience. *Genet Med*. 2016;18(3):239-48. doi: 10.1038/gim.2015.21
8. Orsini JJ, Kay DM, Saavedra-Matiz CA, Wenger DA, Duffner PK, Erbe RW, et al. Newborn screening for Krabbe disease in New York State: the first eight years' experience. *Genet Med*. 2016;18(3):239-48. doi: 10.1038/gim.2015.211
9. Wenger DA, Luzi P. Chapter 30 - Krabbe disease: Globoid Cell Leukodystrophy [Internet]. In: Rosenberg RN, Pascual JM, organizadores. *Rosenberg's molecular and genetic basis of neurological and psychiatric disease (Fifth Edition)*. Boston: Academic Press; 2015 [acesso em 2018 Out 2]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410529-4.00030-9>
10. Duffner PK, Barczykowski A, Kay DM, Jalal K, Yan L, Abdelhalim A, et al. Later onset phenotypes of Krabbe disease: results of the world-wide registry. *Pediatr Neurol*. 2012;46(5):298-306. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.02.023
11. Poretti A, Blaser SI, Lequin MH, Fatemi A, Meoded A, Northington FJ, et al. Neonatal neuroimaging findings in inborn errors of metabolism. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(2):294-312. doi: 10.1002/jmri.23693
12. Orsini JJ, Escolar ML, Wasserstein MP, Caggana M. Krabbe Disease. 2000 Jun 19 [Updated 2018 Oct 11] [homepage na Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019 [acesso em 2018 out 2]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1238/>
13. Pannuzzo G, Graziano ACE, Avola R, Drago F, Cardile V. Screening for Krabbe disease: the first 2 years' experience. *Acta Neurol Scand*. 2019;140(5):359-65. doi: 10.1111/ane.13153
14. Hult M, Darin N, Von Döbeln U, Månsson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014;103(12):1258-63. doi: 10.1111/apa.12807
15. Zlotogora J, Regev R, Zeigler M, Lancu TC, Bach G. Krabbe disease: increased incidence in a highly inbred community. *Am J Med Genet*. 1985;21(4):765-70. doi: 10.1002/ajmg.1320210420
16. Zlotogora J, Regev R, Zeigler M, Lancu TC, Bach G. Krabbe disease: increased incidence in a highly inbred community. *Am J Med Genet*. 1985;21(4):765-70. doi: 10.1002/ajmg.1320210420
17. Orsini JJ, Saavedra-Matiz CA, Gelb MH, Caggana M. Newborn Screening for Krabbe's Disease. *J Neurosci Res*. 2016;94(11):1063-75. doi:10.1002/jnr.23781
18. Kwon JM, Matern D, Kurtzberg J, Wrabetz L, Gelb MH, Wenger DA. Consensus guidelines for newborn screening, diagnosis and treatment of infantile Krabbe disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):30. doi: 10.1186/s13023-018-0766-x
19. Kwon JM, Matern D, Kurtzberg J, Wrabetz L, Gelb MH, Wenger DA. Consensus guidelines for newborn screening, diagnosis and treatment of infantile Krabbe disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):30. doi: 10.1186/s13023-018-0766-x

Síndrome inflamatória da reconstituição imune associada à meningite criptocócica: fatores de risco e biomarcadores

Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with cryptococcal meningitis: risk factors and biomarkers

Vânia Maria Sabadoto Brienze¹, Júlio César André¹, Elisabete Liso¹, Irina Vlasova St. Louis²

RESUMO

Introdução: Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIRI) se apresenta como uma resposta imune exagerada que ocorre durante uma restauração imune desregulada em pacientes imunocomprometidos em estágio avançado da infecção pelo HIV quando iniciam tratamento com antirretrovirais. Qualquer patógeno oportunista pode provocar este tipo de desordem durante a restauração imune. **Objetivo:** Identificar os recentes avanços nos fatores de risco e nos biomarcadores moleculares de prognóstico e diagnóstico da Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune associada à meningite criptocócica para melhor compreender sua imunopatogênese. **Método:** Revisão de escopo conforme a proposta de *Joana Briggs Institute*. A busca foi realizada por dois pesquisadores independentes nas bases de dados PubMed e do Google Acadêmico, por meio de descritores e/ou seus sinônimos. **Resultados:** A busca resultou em 240 artigos. Destes, 36 foram excluídos por serem repetidos; 1 utilizou modelos animais; 3 eram sobre pacientes soronegativos para o HIV; 8 não eram sobre *Cryptococcus*; 3 falavam sobre tuberculose e 1 sobre criptococose pulmonar. Foram destacados estudos que analisaram fatores de risco e biomarcadores, no sangue / plasma e líquido cefalorraquidiano, que podem esclarecer a imunopatogênese da Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune associada à criptococose. **Conclusão:** Apresentamos uma revisão dos estudos realizados sobre fatores de risco em biomarcadores no sangue e líquido cefalorraquidiano que podem auxiliar no diagnóstico de Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune na meningite criptocócica. Esses fatores de risco e biomarcadores podem ser usados para identificar pacientes que seriam submetidos a um monitoramento clínico mais rigoroso e com ajuste dos protocolos de tratamento em pacientes com AIDS coinfectados com *Cryptococcus*.

Palavras-Chave: Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; HIV; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Meningite Criptocócica; Biomarcadores; Líquido Cefalorraquidiano.

ABSTRACT

Introduction: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) presents itself as an exaggerated immune response during an unregulated immune restoration in immunocompromised patients in an advanced stage of HIV infection when starting treatment with antiretrovirals. Any opportunistic pathogen can cause this type of disorder during immune restoration. **Objective:** To identify recent advances in risk factors and molecular biomarkers of prognosis and diagnosis of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome associated with cryptococcal meningitis to understand its immunopathogenesis better. **Methods:** Scope review as proposed by *Joana Briggs Institute*. Two independent researchers searched the PubMed and Google Scholar databases, using descriptors and their synonyms. **Results:** The search resulted in 240 articles. Of these, we excluded 36 duplicated articles; 1 used animal models; 3 were about seronegative patients for HIV; 8 were not about *Cryptococcus*; 3 were about tuberculosis and one about pulmonary cryptococcosis. We focused on studies that analyzed risk factors and biomarkers in blood/plasma and cerebrospinal fluid, which may clarify the immunopathogenesis of the Inflammatory Immune Reconstitution Syndrome associated with cryptococcosis. **Conclusion:** We present a review of studies on risk factors in biomarkers of the discoveries in blood and cerebrospinal fluid that can assist in the diagnosis of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in cryptococcal meningitis. These risk factors and the use of these biomarkers can be used to identify patients at risk who would be subjected to more rigorous clinical monitoring and adjustment of treatment protocols in AIDS patients co-infected with *Cryptococcus*.

Keywords: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; Acquired Immunodeficiency Syndrome; HIV; Antiretroviral Therapy, Highly Active; Meningitis, Cryptococcal; Biomarkers; Cerebrospinal Fluid.

Contribuição dos autores: VMSB coleta, tabulação, delineamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito. JCA delineamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito. EL delineamento do estudo e redação do manuscrito. IVSL orientação do projeto.

Contato para correspondência:

Vânia Maria Sabadoto Brienze

E-mail:

vania.brienze@hospitaldebase.com.br

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 18/02/2021

Aprovado: 14/06/2021



INTRODUÇÃO

Cryptococcus spp. são a mais comum causa de meningite em adultos e uma das principais causas de mortalidade relacionadas ao Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no mundo, com uma mortalidade global estimada em 181.100

mortes por ano¹. Em países com recursos limitados, a criptococose é responsável por 40% de todas as hospitalizações e mortes nos estágios avançados da infecção pelo HIV². A Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIRI) associada com criptococose (C-SIRI) é

uma complicação comum que se manifesta após o início da terapia antirretroviral (TARV)³. A SIRI criptocócica apresenta-se como uma reação imune pró-inflamatória exagerada e desregulada, que acompanha a redução da carga viral e o início da recuperação das células TCD4+ no sangue periférico. Aproximadamente 25% dos pacientes coinfectados com HIV e *Cryptococcus* desenvolvem a Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune associada à meningite criptocócica (MC-SIRI), nos primeiros quatro meses de tratamento com TARV, com uma taxa média de mortalidade que varia de 10 a 20%⁴.

Existem duas formas reconhecidas de MC-SIRI. A primeira forma é a SIRI "desmascarada", em que indivíduos virgens de TARV manifestam meningite criptocócica (MC) previamente não diagnosticada, após iniciar a TARV⁴. Os sintomas neurológicos da MC-SIRI desmascarada são causados por aumento da pressão intracraniana (HIC) e por inflamação, como cefaleia de forte intensidade, vômitos, deficiência visual (diplopia, fotofobia, cegueira), perda auditiva, convulsões, ataxia ou afasia⁵. Podem ocorrer alterações do estado mental como alterações de personalidade e comportamento, confusão, alucinações e, em casos raros, letargia. MC-SIRI desmascarada é geralmente diagnosticada dentro de duas a seis semanas do início da TARV e apresenta alta mortalidade⁶. O diagnóstico prévio da infecção criptocócica é essencial para a prevenção da MC-SIRI desmascarada.

A segunda forma, é a SIRI "paradoxal", que ocorre durante a indução da terapia antifúngica^{3,7}. As melhorias no diagnóstico da MC e a introdução de protocolos de terapia antifúngica antes do início da TARV, aumentaram consideravelmente os casos de MC-SIRI³. As manifestações clínicas se apresentam com sintomas de agravamento das funções neurológicas causadas por HIC e processo inflamatório⁷. MC-SIRI paradoxal manifesta, em média, um a seis meses após o início da TARV, e ocorre no início da resposta clínica e microbiológica ao tratamento antifúngico e ao tratamento antirretroviral⁷. O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser útil para diagnosticar e prever a MC-SIRI paradoxal⁸.

Nesta revisão, destacamos evidências para diminuir os fatores de risco para MC-SIRI e os biomarcadores moleculares de diagnóstico e prognóstico para melhor compreender a sua imunopatogênese. Novos biomarcadores podem ajudar a identificar pacientes de risco, o que justificaria a necessidade clínica de melhoria do monitoramento laboratorial e ajuste dos protocolos de tratamento em pacientes com HIV co-infectados com *Cryptococcus* spp.

Assim, o objetivo deste estudo foi abordar estudos realizados com foco nos fatores de risco e nos biomarcadores moleculares de prognóstico e diagnóstico da MC-SIRI para melhor compreender sua imunopatogênese.

Identificar os recentes avanços nos fatores de risco e nos biomarcadores moleculares de prognóstico e diagnóstico da Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune associada à meningite criptocócica para melhor compreender sua imunopatogênese.

MÉTODOS

Estudo realizado por meio de revisão de escopo, conforme a proposta do *Joanna Briggs Institute* (JBI)⁹. Adaptando-se aos nossos propósitos, a estrutura desta revisão consistiu em seis principais etapas consecutivas: 1) identificação da questão/objetivo de pesquisa; 2) identificação de estudos relevantes, que viabilizassem a amplitude e abrangência dos propósitos da revisão; 3) seleção de estudo, conforme os critérios predefinidos; 4) mapeamento de dados; 5) sumarização dos resultados, por meio de uma análise temática qualitativa em relação ao objetivo e pergunta; 6) apresentação dos resultados, identificando as implicações para a prática ou pesquisa.

A busca foi realizada por dois pesquisadores independentes (pesquisador principal e o pesquisador externo), conforme critérios do JBI, nas bases de dados PubMed e do Google Acadêmico, por meio dos descritores e/ou seus sinônimos. Foram realizados os cruzamentos entre os descritores "immune reconstitution inflammatory syndrome", "cryptococcal meningitis", "cryptococcosis", "biomarkers", "cerebrospinal fluid", "risk factors", utilizando operadores booleanos "AND" e "OR".

Após a realização da busca, foram incluídas as pesquisas realizadas nos idiomas inglês, espanhol e português, com abordagem quantitativa e qualitativa, estudos primários, revisões sistemáticas, metanálises e/ou metassínteses, livros e *guidelines*, publicados em fontes indexadas, que atendessem ao objetivo da pesquisa; não foram incluídos os artigos em idiomas diferentes dos estabelecidos, publicações de opiniões, consensos, retrações, editoriais, websites e propagandas veiculadas em mídias. As buscas foram executadas entre os meses de março a outubro de 2020, período no qual todas as publicações foram acessadas, colocando como limite a data base retrospectiva de 2016. Segundo o guia para condução sistemática de revisões de escopo, este tipo de revisão é particularmente útil para reunir literatura com evidências emergentes, visto que são adequadas para abordar questões além daquelas relacionadas à eficácia ou experiência de uma intervenção, fornecendo uma visão geral das evidências existentes. Assim, alguns artigos mais antigos se mostraram importantes e foram incluídos. A estratégia de busca foi desenvolvida pelo primeiro autor (pesquisador principal).

RESULTADOS DA SELEÇÃO

A busca resultou em 240 artigos identificados por meio de pesquisa de banco de dados. Não foram buscados artigos em outras fontes. Destes, 36 foram excluídos por serem repetidos; 1 utilizou modelos animais; 3 eram sobre pacientes soronegativos para o HIV; 8 não eram sobre *Cryptococcus*; 3 falavam sobre tuberculose; e 1 de cripto pulmonar. Dos 188 artigos restantes utilizamos 63 nesta revisão, que foram incluídos por apresentarem estudos com evidências relacionadas aos objetivos do nosso trabalho. Foram incluídos os artigos publicados mais recentemente. Alguns, anteriores à nossa data limite, também foram incluídos devido à importância das análises apresentadas – que não foram replicadas posteriormente.

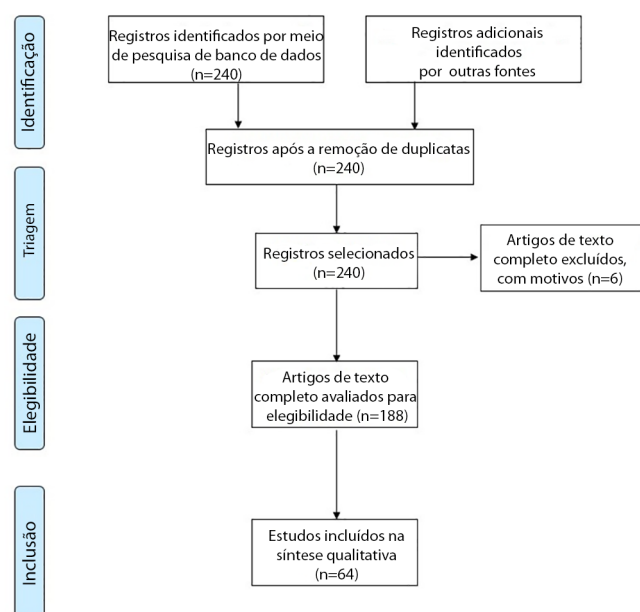


Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos artigos do escopo da pesquisa, de acordo com o modelo PRISMA.

CONTEÚDO DA REVISÃO

Os dados analisados nos possibilitaram identificar os fatores de risco e os biomarcadores existentes para MC-SIRI. Os fatores de risco associados à MC-SIRI incluem um estado avançado de imunossupressão e alta carga fúngica criptocócica no início da TARV¹⁰ e podem ser divididos em 3 categorias: relacionados ao hospedeiro; relacionados ao patógeno e relacionados ao tratamento.

Fatores de risco relacionados ao hospedeiro

Estes fatores são considerados importantes e englobam os casos de SIRI associados à TARV para os vários patógenos oportunistas que acometem pessoas com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)⁵. Ocorre uma melhora no estado imunológico dos pacientes imunocomprometidos, geralmente acompanhado por um desequilíbrio na reconstituição imunológica. Estes pacientes apresentam contagens muito baixas de células TCD4+ no sangue (< 100 células CD4+/ μ L)⁴ e alta contagem na carga viral do HIV (> 100.000 cópias/mL de sangue)¹¹. Também apresentam níveis basais diminuídos de anticorpos IgM plasmáticos e IgM antifúngico (GXM-IgM ou β -glucano ligado a IgM) específicos para *Cryptococcus* spp.¹² e falta de citocinas pró inflamatórias no sangue e no LCR. Entre os biomarcadores basais prontamente disponíveis, também são preditivos de SIRI, baixas concentrações de hemoglobina (< 8,5 g/dL) e altos níveis de proteína C reativa (PCR >32 mg/dL) ou dímero-D (> 3,89 μ L/mL)⁴.

Mais recentemente, foram avaliados perfis transcriptômicos e várias vias moleculares foram propostas como potenciais biomarcadores basais¹⁰. Fatores genéticos como polimorfismo de nucleotídeo único subunidade alfa do receptor de interleucina 7 (IL7RA) pode afetar a predisposição para o desenvolvimento de SIRI¹³. Os polimorfismos alélicos (ex., no gene CYP2C19) podem ser considerados como fatores específicos do paciente que afetam a atividade fungicida da droga, toxicidade e o nível de inflamação (ex., PCR ou níveis de albumina)¹⁴. Estes dados estão sumarizados na Figura 2.

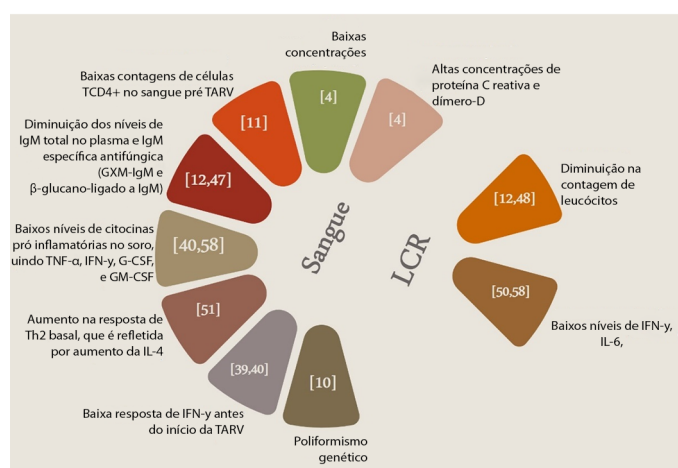


Figura 2. Fatores de risco MC-SIRI relacionados ao hospedeiro. Comparação de diferentes estudos que correlacionam os fatores de risco para MC-SIRI e o LCR e perfis sanguíneos em pacientes HIV-positivos com meningite criptocócica (MC).

Fatores de risco relacionados ao patógeno

Diferenças genômicas nos fatores de virulência do patógeno, como a cápsula polissacarídica, a síntese de melanina e a secreção de enzimas extracelulares (fosfolipases, lacase e urease) podem fundamentar a suscetibilidade diferencial a drogas e a virulência de *Cryptococcus* spp. desempenhando importante papel na severidade

da MC e MC-SIRI¹⁵. A diversidade genética de um complexo de espécies de *Cryptococcus neoformans* tem sido investigada por várias ferramentas moleculares e esses achados sugerem que algumas cepas possuem vantagens metabólicas como susceptibilidade a antifúngicos^{16,17}. Espécies mutantes de HIV também desempenham papel na resistência aos medicamentos baseados em inibidores da transcriptase reversa e em alterações da resposta imune após o início da TARV¹⁸.

Um esforço colaborativo internacional tem sido feito nos últimos anos para o desenvolvimento de ensaios de *point-of-care* em ambientes com recursos limitados¹⁹⁻²⁰. A antigenemia criptocócica (CrAg+) no soro, LCR ou outros fluidos biológicos é sempre detectada em pacientes assintomáticos que subsequentemente desenvolvem CM-SIRI²¹⁻²³. A mortalidade também é maior em pacientes imunocomprometidos com CrAg+ após o início da TARV, e com níveis de células TCD4+ inversamente correlacionados aos títulos de CrAg^{24,25}. O ensaio imunocromatográfico, como o ensaio de fluxo lateral (LFA, IMMY Diagnostics, Norman, OK, United States), utiliza anticorpos monoclonais conjugados e tem como alvo o antígeno polissacarídeo criptocócico capsular glucuronoxilomanano (GXM). LFA no LCR é um teste rápido com alta sensibilidade e especificidade no LCR (100% e 99,8%, respectivamente)²⁶. O *panel nested-PCR multiplex FilmArray™ Meningitis/Encephalitis (ME)* (BioFire / bio Mérieux, Salt Lake City, United States) aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) foi recentemente introduzido na prática clínica de rotina e pode detectar e diferenciar o DNA de *C. neoformans* e *C. gattii* (entre outros patógenos)²⁷. Técnicas moleculares isotérmicas, como o LAMP (*Loop-mediated isothermal AMPLification*), tem contribuído para melhorar o diagnóstico de doenças fúngicas. A técnica de LAMP é baseada no princípio da amplificação isotérmica de ácido nucléico simples para identificar espécies de *Cryptococcus* dos isolados de cultura de LCR, visando a região do espaçador transcrito interno (ITS) e o gene CAP59. O ensaio LAMP tem alta especificidade para os genótipos moleculares VNI, VNII e VNIII do *C. neoformans*, e é capaz de diferenciar do *C. gattii* e outras espécies fúngicas²⁸. LAMP não requer instrumentação dispendiosa de laboratório para ser executado podendo assim, no futuro, ser introduzido como um ensaio de *point-of-care*.

A cultura permanece o padrão ouro para avaliar o patógeno vivo no sangue ou LCR, medindo o crescimento de unidades formadoras de colônias (UFC/mL) em ágar Sabouraud dextrose, por 48 horas, a 30°C. Um parâmetro de prognóstico importante, como a atividade fungicida precoce (EFA), pode ser calculado a partir de culturas recorrentes durante a fase de indução do tratamento. A depuração microbiológica é medida como \log_{10} da depuração de leveduras de *Cryptococcus*/mL de LCR e serve como um importante preditor de aumento de mortalidade, incluindo as de SIRI²⁹. Os isolados cultivados podem ser subsequentemente sorotipados pelo ensaio de PCR (Reação em cadeia da polimerase) em tempo real e a diversidade genotípica podem ser desvendadas pelo polimorfismo dos fragmentos amplificados (AFLP) ou polimorfismo do comprimento do fragmento de restrição (RFLP)^{16,30}. A tipagem molecular revelou que os genótipos, a suscetibilidade às drogas e a virulência das espécies de *Cryptococcus* variaram entre os diferentes continentes e em diferentes países³¹. Entretanto, estudos recentes não encontraram correlação entre a suscetibilidade aos antifúngicos e os riscos de morte para resultados terapêuticos na coorte de pacientes com AIDS gravemente imunossuprimidos³². A Figura 3 mostra um resumo destes dados.

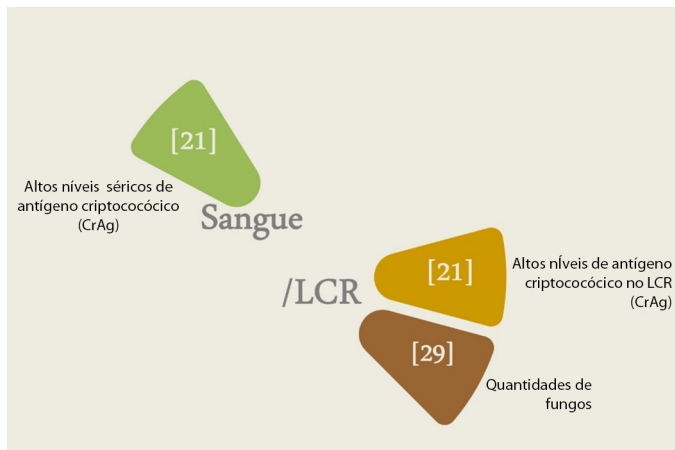


Figura 3. Fatores de risco MC-SIRI relacionados ao patógeno. Comparação de diferentes estudos que correlacionam os fatores de risco para MC-SIRI e o LCR e perfis sanguíneos em pacientes HIV-positivos com meningite criptocócica (MC).

Fatores de risco relacionados ao tratamento

A combinação de vários regimes antifúngicos foi testada e comparada, na obtenção da melhor atividade fungicida no menor período de tempo, levando-se em consideração a disponibilidade e acessibilidade das drogas terapêuticas³³⁻³⁴. No entanto, uma duração menor entre o tratamento antifúngico de indução e o início da TARV pode predispor os pacientes a eventos fatais de C-SIRI. A explicação proposta é um tempo insuficiente para a obtenção da depuração microbiológica³⁵.

Uma combinação de medicamentos antirretrovirais altamente ativos parecem ter efeitos imunomoduladores, mas em alguns casos aumenta a incidência de SIRI, dependendo de fatores específicos do paciente³⁶. A rápida diminuição da carga viral do HIV na TARV (redução > 2.5 log), ao longo de 4 semanas quando comparada a carga viral pré TARV, foi também identificada como um fator de risco para ativação do sistema imune do hospedeiro e SIRI^{11,37}. Após o início da TARV, a confirmação da resposta virológica é altamente recomendada para o diagnóstico de falha de tratamento ou respostas abaixo do esperado, mas não é essencial para a previsão de SIRI³⁸.

Assim, a rápida ativação imune celular, que conduz os sintomas de MC-SIRI, é determinada por uma combinação de diversos fatores como a predisposição imunológica do hospedeiro, a carga do antígeno microbiano e a eficácia das drogas (TARV e antifúngicos). Uma sumarização das informações é mostrada na **Figura 4**.

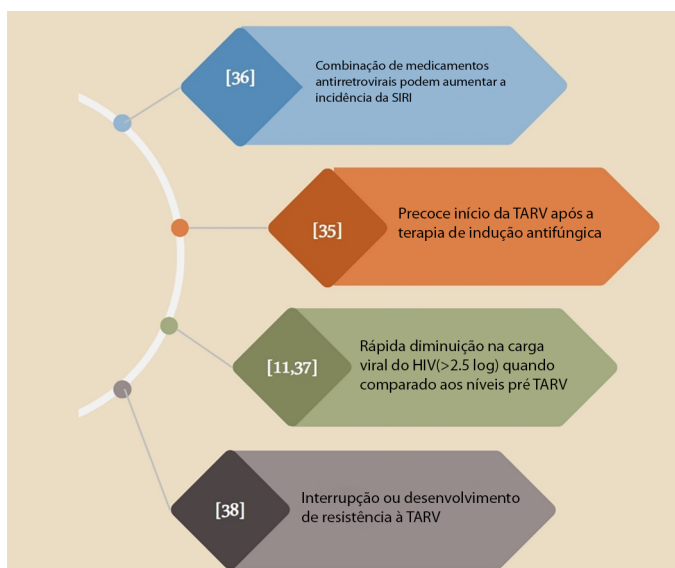


Figura 4. Fatores de risco MC-SIRI relacionados ao tratamento. Comparação de diferentes estudos que correlacionam os fatores de risco para MM-SIRI em pacientes HIV-positivos com meningite criptocócica (MC).

Biomarcadores no sangue (plasma e soro) na MC-SIRI

Perfis transcriptômicos sanguíneos foram usados para caracterizar alterações na expressão gênica induzida pela TARV nos pacientes MC-HIV, comparando os que desenvolveram MC-SIRI paradoxal e aqueles que não desenvolveram¹⁰. A análise desses perfis mostrou que antes de iniciar a TARV, os pacientes que desenvolveram MC-SIRI exibiram uma diminuição significativa na expressão de transcritos que codificam interferons do tipo I (IFN I) e proteínas de defesa antivirais¹⁰. A observação precoce de altos níveis plasmáticos de CD40L solúvel, que é conhecido por suprimir a produção de IFN α , pode explicar a deficiência de IFN I em pacientes com CM-SIRI³⁹. Antes da TARV, os pacientes com MC-SIRI também mostraram uma redução na expressão do gene do interferon-gama (IFN γ) e secreção de IFN γ pelas células mononucleares estimuladas em resposta às manoproteínas criptocócicas⁴⁰. Um estudo mais recente que se concentrou em casos fatais de MC-SIRI, identificou que a expressão basal de IFN γ estava elevada em pacientes que morreram. Assim, a expressão de componentes de vias de defesa antiviral, como interferons tipo I/II e genes induzidos por IFN, poderia ser usada como um biomarcador preditivo de MC-SIRI fatal e não fatal¹⁰.

A ativação dos granulócitos sanguíneos, principalmente neutrófilos, foi correlacionado com alta mortalidade, refletindo o estresse oxidativo sistêmico gerado por essas células efectoras de vida curta do sistema imunológico inato⁴¹. Verificou-se que biomarcadores transcriptômicos para granulócitos ativados (por exemplo, oxidases, arginase, integrinas, etc) precedem os eventos MC-SIRI que são acompanhados por marcadores de destruição de tecido (por exemplo, metaloproteinases de matriz)¹⁰. Os marcadores de ativação de monócitos (por exemplo, CD14 solúvel) no plasma correlacionam-se positivamente com os níveis de IL-6, proteína C reativa, amiloide sérica A e dímero D, e estão associados às taxas de mortalidade⁴². Estudos também mostraram que uma porcentagem maior de monócitos CD14+CD16++ ativados produzem grandes quantidades de Fator de Necrose Tumoral (TNF α) e IL-6, independentemente da coestimulação com IFN γ ⁴³. Frequências mais altas de monócitos sanguíneos CD14+CD86+ ou CD14+HLA-DR ativados também foram observadas em pacientes com MC-SIRI que não conseguiram depurar os *Cryptococcus* do LCR pré TARV⁴⁴. Além disso, macrófagos ativados podem abrigar uma replicação viral residual durante a TARV devido à expressão aumentada de transportadores de efluxo⁴⁵. Isso pode representar uma fonte de citocinas pró inflamatórias como IL-6, que podem ser medidas no sangue dos pacientes durante a MC-SIRI⁴⁶.

O aumento de quimiocinas e integrinas no sangue periférico precede a MC-SIRI e pode ser usada para monitorar os pacientes quanto à reconstituição imune patológica¹⁰. Os níveis plasmáticos de citocinas como IL-6, IL-18, TNF α , IL-5, IFN α , IL-7, IL-17, GM-CSF, CCL11 e CXCL10 também estão aumentados em pacientes que desenvolvem MC-SIRI⁴⁶⁻⁴⁸. A associação entre citocinas e MC-SIRI reflete uma resposta imune sistêmica relacionada a eventos que ocorrem na parte central do sistema nervoso (PCSN)⁴⁸. Para aliviar a tempestade de citocinas durante o MC-SIRI, vários produtos biológicos baseados em anticorpos foram estudados. O CXCR7 foi recentemente proposto como um potencial receptor-alvo terapêutico em monócitos CD14+CD16++ para limitar a inflamação no SNC, controlando a entrada de monócitos ativados na PCSN⁴⁹.

O número absoluto basal (pré-TARV) de células B no sangue periférico não é diferente entre os pacientes que desenvolveram ou não MC-SIRI. No entanto, os baixos níveis plasmáticos de anticorpos IgM secretados contra os antígenos polissacarídeos criptocócicos

(glucuronoxilomanano – GXM, laminarina e pustulano) representam a função deficiente das células B e aumentando o risco de MC-SIRI¹². A fraca resposta de anticorpos aos antígenos criptocócicos indica um papel importante na depuração de antígenos criptocócicos mediada por anticorpos^{47,50}. O sangue periférico de pacientes que tiveram evoluções fatais revelou respostas de monócitos induzidas por GXM- e LPS (CD16+/-HLA-DR^{low}), redução de TNF α , mas aumento na produção de IL-6, IL-10, CXCL10⁵⁰. A linfopenia grave, associada à diminuição da fagocitose e da apresentação de antígenos bem como uma falha em ativar adequadamente os linfócitos T e reduzir a carga antigênica, resulta em uma resposta exagerada durante a fase inicial da reconstituição das células TCD4+⁵¹. A interação IL-7/IL-7R desempenha um papel homeostático na sobrevivência e aumento das células T durante a fase inicial da recuperação imunológica e os níveis plasmáticos anormais de IL-7 estão fortemente associados com MC-SIRI⁴⁴. O desequilíbrio das citocinas pode causar uma diferenciação anormal das células T helper 0 (Th0) nos tipos Th1 e Th2, prejudicando a resposta imune adaptativa ao *Cryptococcus*⁵². Futuros estudos de genotipagem de citocinas e genes de receptores de citocinas podem revelar a ligação entre o polimorfismo de nucleotídeo único em pacientes com AIDS e a predisposição a distúrbios de reconstituição imunológica, como SIRI^{53,54}.

Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano na MC-SIRI

Lesão do SNC são características da MC e MC-SIRI. Evidências indicam o envolvimento da inflamação da micróglia e o recrutamento de células T naïve no cérebro durante a restauração imunológica⁵⁵.

O LCR com pouca resposta inflamatória celular no início da TARV são preditivas de MC-SIRI⁴⁷. Em pacientes com MC-HIV, concentrações baixas de IFN γ , IL-5, IL-6 e G-CSF no LCR estão associadas a maior carga fúngica, células TCD4-CD8- diminuídas e mortalidade aumentada⁵⁶. Nos casos graves de MC, os monócitos/macrófagos infectados frequentemente expressam outros marcadores de ativação (p. ex., CD206, CD163, CD200) que são incapazes de erradicar *Cryptococcus* spp. do LCR permitindo que invadam o SNC⁵⁷. No exame de associações entre o fenótipo imune e os resultados clínicos, particularmente morte e MC-SIRI, as respostas imunes do LCR mostraram duas vias divergentes. A primeira é a via imune protetora que ocorre com o aumento nos níveis pré TARV de IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF α e IFN γ ⁵⁸. Essas citocinas podem aumentar o tráfego de células TCD4+ e células mieloides para o SNC e o LCR. Esta via visa diminuir a carga fúngica e melhorar a depuração do *Cryptococcus*. A segunda via é representada por altos níveis de citocinas CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α) e GM-CSF que são secretadas por monócitos do SNC e estão associados a ocorrência de MC-SIRI⁵⁸. Pacientes com MC e alterações neurológicas que desenvolvem MC-SIRI durante TARV, apresentam no início da terapia antifúngica, um aumento de TCD8+ que expressam os receptores CXCR3 e CCR5 bem como aumento nas razões CCL2/CXCL10 e CCL3/CXCL10 no LCR⁵⁹. A passagem de células TCD8+ e quimiocinas para o LCR através da barreira hematoencefálica danificada é provavelmente acelerado pela inflamação crônica⁵⁹. Biomarcadores de ativação específicos de macrófagos solúveis (por exemplo, sCD163, sCD14, CCL3) que são abundantes no LCR de pacientes que estão em maior risco de mortalidade por MC-SIRI, também sugerem envolvimento de macrófagos/microgliais no recrutamento de células citotóxicas para o SNC durante a patogênese da MC-SIRI⁶⁰.

Além de infecções oportunistas, os pacientes com infecções avançadas por HIV sofrem de doenças neurocognitivas (HAND) associadas ao HIV. A MC exacerba o comprometimento neurocognitivo nesses pacientes. Os pacientes com HAND já exibem uma alta porcentagem de células T expressando TNF α e IFN γ , níveis aumentados de sCD163, sCD14 e têm baixa capacidade de degranulação de células TCD8+CD107+. Assim, a carga criptocócica adicional pode exagerar as respostas imunes do LCR, o influxo e a retenção de células imunes ativadas e mediadores pró inflamatórios, que contribuem para o aumento da pressão intracraniana durante a patogênese da MC-SIRI⁶¹.

Com base na avaliação de 21 biomarcadores, foi sugerido que monócitos ativados e monócitos residentes na PCSN têm expressão de quimiocina e produção de citocinas distintas⁶². Os macrófagos também podem estar presentes em diferentes estados de polarização no sangue periférico e na PCSN. Embora não estejam prontamente disponíveis em seres humanos, os macrófagos residentes na PCSN podem ser a fonte mais relevante de biomarcadores pró inflamatórios e os principais condutores da imunopatologia.

CONCLUSÃO

Foi revisada a síndrome inflamatória da reconstituição imune em pacientes com HIV e criptococose, quanto à apresentação clínica, fatores de risco e os biomarcadores. Os dados sobre a imunopatogênese da síndrome inflamatória da reconstituição imune associada à meningite criptocócica são derivados de análises de alguns parâmetros imunológicos, como interferons, interleucinas, biomarcadores transcriptômicos, anticorpos IgM e células T helper. Serão necessários mais estudos para se concluir se a linha de base e a cinética da resposta inflamatória, antes e durante a C-SIRI, podem ajudar na identificação de painéis de biomarcadores que podem ser clinicamente úteis. Embora muitas pesquisas estejam sendo feitas sobre mecanismos que modulam a imunopatogênese da MC-SIRI, nenhum biomarcador foi validado com nível de evidência suficiente para entrar na prática clínica, pois algumas técnicas são dispendiosas, necessitando de laboratórios próprios para a execução. O desenvolvimento de medicamentos antifúngicos eficazes, terapias imunomoduladoras complementares e a melhoria da saúde dos pacientes em países com recursos limitados deve ser uma prioridade nas próximas décadas.

REFERÊNCIAS

1. Mpoza E, Rajasingham R, Tugume L, Rhein J, Nabaggala MS, Ssewanyana I, et al. Cryptococcal antigenemia in human immunodeficiency virus antiretroviral therapy-experienced ugandans with virologic failure. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 Out [acesso em 2020 Abr 14];23;71(7):1726-31. doi: 10.1093/cid/ciz1069
2. Tenforde MW, Gertz AM, Lawrence DS, Wills NK, Guthrie BL, Farquhar C, et al. Mortality from HIV-associated meningitis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* [periódico na Internet]. 2020 Jan [acesso em 2020 Abr 14];23(1):e25416. doi: 10.1002/jia2.25416
3. Gaillat A, Calin R, Imbert S, Ollivier M, Guillot H, Fekkar A, et al. Distinct paradoxical inflammatory reaction followed by postantiretroviral therapy immune reconstitution syndrome in cryptococcal meningitis. *AIDS* [periódico na Internet]. 2018 Out [acesso em 2020 Abr 14];32(16):2434-6. doi: 10.1097/QAD.0000000000001994
4. Sereti I, Sheikh V, Shaffer D, Phanuphak N, Gabriel E, Wang J, et al. Prospective international study of incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and death in people living with human immunodeficiency virus and severe lymphopenia. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 Ago [acesso em 2020 Mai 15];71(3):652-60. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz877>
5. Dellière S, Query R, Candon S, Ramaert B, Aguilar C, Lanterrier F, et al. Understanding pathogenesis and care challenges of immune reconstitution inflammatory syndrome in fungal infections. *J Fungi (Basel)* [periódico na Internet]. 2018 Dez [acesso em 2020 Abr 14];4(4):139. doi: 10.3390/jof4040139
6. Rhein J, Hullsiek KH, Evans EE, Tugume L, Nuwagira E, Ssebambulidde K, et al. Detrimental outcomes of unmasking cryptococcal meningitis with recent art initiation. *Open Forum*

- Infect Dis [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2020 Abr 14];5(8):1-7. doi: 10.1093 / ofid / ofy122
7. Wu G, Guo X, Wang Y, Hu Z. Clinical and radiographic features of cryptococcal neoformans meningitis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Sci Rep* [periódico na Internet]. 2020 Dez [acesso em 2020 Abr 14];10(1):9948. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67031-4>
 8. Kalinoski T, Malenfant J, Yim C, Jeng A. Case report: a case of severe cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome presenting with brain and intradural abscesses in an HIV patient. *Am J Trop Med Hyg* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Abr 14];103(2):713-8. doi: 10.4269/ajtmh.20-0028
 9. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc* [periódico na Internet]. 2015 Set [acesso em 2020 Abr 20];13(3):141-6. doi: 10.1097/XEB.0000000000000050
 10. Vlasova-St Louis I, Chang CC, Shahid S, French MA, Bohjanen PR. Transcriptomic predictors of paradoxical cryptococcosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Open Forum Infect Dis* [periódico na Internet]. 2018 Jul [acesso em 2020 Abr 20];5(7):1-10. doi: 10.1093/ofid/ofy157
 11. Dutertre M, Cuzin L, Demonchy E, Puiglièse P, Joly V, Valantin MA, et al. Initiation of antiretroviral therapy containing integrase inhibitors increases the risk of IRIS requiring hospitalization. *J Acquir Immune Defic Syndr* [periódico na Internet]. 2017 Set [acesso em 2020 Abr 20];76(1):e23-6. doi: 10.1097/QAI.0000000000001397
 12. Yoon HA, Nakouzi A, Chang CC, Kuniholm MH, Carreño LJ, Wang T, et al. Association between plasma antibody responses and risk for cryptococcus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis* [periódico na Internet]. 2019 Jan [acesso em 2020 Abr 14];219(3):420-8. doi: 10.1093/infdis/jiy447
 13. Resino S, Navarrete-Muñoz MA, Blanco J, Pacheco YM, Castro I, Berenguer J, et al. IL7RA rs6897932 polymorphism is associated with better cd4+ T-cell recovery in HIV infected patients starting combination antiretroviral therapy. *Biomolecules* [periódico na Internet]. 2019 Jun [acesso em 2020 Mai 14];9(6):233. doi: 10.3390/biom9060233
 14. Dote S, Sawai M, Nozaki A, Naruhashi K, Kobayashi Y, Nakanishi H. A retrospective analysis of patient-specific factors on voriconazole clearance. *J Pharm Heal Care Sci* [periódico na Internet]. 2016 Abr [acesso em 2020 Mai 14];2:10. doi: 10.1186/s40780-016-0044-9
 15. Gerstein AC, Jackson KM, McDonald TR, Wang Y, Lueck BD, Bohjanen S, et al. Identification of pathogen genomic differences that impact human immune response and disease during cryptococcus neoformans infection. *MBio* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2020 Mai 20];10(4):1-22. <https://doi.org/10.1128/mBio.01440-19>
 16. Banião PHG, Tonani L, Cocio TA, Martinez R, Nascimento É, Von Zeska Kress MR. Molecular typing, in vitro susceptibility and virulence of *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii* species complex clinical isolates from south-eastern Brazil. *Mycoses* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Mai 14];63(12):1341-51. doi: 10.1111/myc.13174
 17. Herkert PF, Meis JF, Lucca de Oliveira Salvador G, Rodrigues Gomes R, Aparecida Vicente V, Dominguez Muro M, et al. Molecular characterization and antifungal susceptibility testing of *Cryptococcus neoformans sensu stricto* from southern Brazil. *J Med Microbiol* [periódico na Internet]. 2018 Abr [acesso em 2020 Jul 12];67(4):560-9. doi: 10.1099/jmm.0.000698
 18. Beck IA, Levine M, McGrath CJ, Bii S, Milne RS, Kingoo JM, et al. Pre-treatment HIV-drug resistance associated with virologic outcome of first-line NNRTI-antiretroviral therapy: A cohort study in Kenya. *EClinicalMedicine* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Jul 12];18:1-7. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.10023>
 19. Pullen MF, Kakooza F, Nalintya E, Kiragga AN, Morawski BM, Rajasingham R, et al. Change in plasma cryptococcal antigen titer is not associated with survival among human immunodeficiency virus-infected persons receiving preemptive therapy for asymptomatic cryptococcal antigenemia. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 Jan [acesso em 2020 Jul 12];70(2):353-5. doi: 10.1093/cid/ciz418
 20. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal meningitis diagnostics and screening in the era of point-of-care laboratory testing. Kraft CS, editor. *J Clin Microbiol* [periódico na Internet]. 2019 Set [acesso em 2020 Abr 14];57(1):e01238-18. doi: 10.1128/JCM.01238-18
 21. Wake RM, Britz E, Sriruttan C, Rukasha I, Omar T, Spencer DC, et al. High cryptococcal antigen titers in blood are predictive of subclinical cryptococcal meningitis among human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2020 Abr 14];66(5):686-92. doi: 10.1093/cid/cix872
 22. Longley N, Jarvis JN, Meintjes G, Boule A, Cross A, Kelly N, et al. Cryptococcal antigen screening in patients initiating art in south africa: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2020 Abr 14];62(5):581-7. doi: 10.1093/cid/civ936
 23. Mamuye AT, Bornstein E, Temesgen O, Blumberg HM, Kempker RR. Point-of-care testing for cryptococcal disease among hospitalized human immunodeficiency virus-infected adults in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2020 Abr 14];95(4):786-92. doi: 10.4269/ajtmh.15-0857
 24. Wake RM, Govender NP, Omar T, Nel C, Mazanderani AH, Karat AS, et al. Cryptococcal-related mortality despite fluconazole preemptive treatment in a cryptococcal antigen screen-and-treat program. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Mai 15];70(8):1683-90. doi: 10.1093/cid/ciz485
 25. Rajasingham R, Meya DB, Greene GS, Jordan A, Nakawuka M, Chiller TM, et al. Evaluation of a national cryptococcal antigen screening program for HIV-infected patients in Uganda: a cost-effectiveness modeling analysis. *PLoS One* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2020 Mai 15];14(1):1-17. doi: 10.1371/journal.pone.0210105
 26. Anjum S, Williamson PR. Clinical aspects of immune damage in cryptococcosis. *Curr Fungal Infect Rep* [periódico na Internet]. 2019 Set [acesso em 2020 Mai 15];13(3):99-108. doi: 10.1007/s12281-019-00345-7
 27. Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, Theel ES, Patel R, Binnicker MJ. Evaluation of a commercial multiplex molecular panel for diagnosis of infectious meningitis and encephalitis. *J Clin Microbiol* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2020 Mai 15];56(4):e01927-17. doi: 10.1128/JCM.01927-17
 28. Stivanelli P, Tararam CA, Trabasso P, Levy LO, Melhem MSC, Schreiber AZ, et al. Visible DNA microarray and loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for the identification of *Cryptococcus* species recovered from culture medium and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. *Brazilian J Med Biol Res* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Jul 18];53(11):1-9. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209056>
 29. Pullen MF, Hullsiek KH, Rhein J, Musubire AK, Tugume L, Nuwagira E, et al. Cerebrospinal fluid early fungicidal activity as a surrogate endpoint for cryptococcal meningitis survival in clinical trials. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Jul 18];71(7):e45-9. doi: 10.1093/cid/ciaa016
 30. Hagen F, Jensen RH, Meis JF, Arendrup MC. Molecular epidemiology and in vitro antifungal susceptibility testing of 108 clinical *Cryptococcus neoformans sensu lato* and *Cryptococcus gattii sensu lato* isolates from Denmark. *Mycoses* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2020 Jul 18];59(9):576-84. doi: 10.1111/myc.12507
 31. Prakash A, Sundar G, Sharma B, Hagen F, Meis JF, Chowdhary A. Genotypic diversity in clinical and environmental isolates of *Cryptococcus neoformans* from India using multilocus microsatellite and multilocus sequence typing. *Mycoses* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Jul 18];63:284-93. <https://doi.org/10.1111/myc.13041>
 32. O'Connor L, Van Anh D, Chau TTH, Chau NVV, Huong LNP, Wolbers M, et al. Antifungal susceptibility does not correlate with fungal clearance or survival in AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 Out 14 [acesso em 2020 Jul 18];[in press]. doi: 10.1093/cid/ciaa1544
 33. Boyer-Chamard T, Temfack E, Alano A, Jarvis JN, Harrison TS, Lortholary O. Recent advances in managing HIV-associated cryptococcal meningitis. *F1000Research* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2020 Jul 18];8:1-7. doi: 10.12688/f1000research.17673.1
 34. Li Y, Huang X, Qin Y, Wu H, Yan X, Chen Y. What is the most appropriate induction regimen for the treatment of hiv-associated cryptococcal meningitis when the recommended regimen is not available? Evidence from a network meta-analysis. *Frontiers Pharmacol* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Jul 18];11:1-11. doi: 10.3389/fphar.2020.00963
 35. Beyene T, Zewde AG, Balcha A, Hirpo B, Yitbarik T, Gebissa T, et al. Inadequacy of high-dose fluconazole monotherapy among cerebrospinal fluid cryptococcal antigen (CrAg)-positive human immunodeficiency virus-infected persons in an ethiopian crag screening program. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Jul 18];65(12):2126-9. doi: 10.1093/cid/cix613
 36. Psychogiou M, Basoulis D, Tsikala-Vafea M, Vlachos S, Kapelios CJ, Daikos GL. Integrase strand transfer inhibitors and the emergence of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Curr HIV Res* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Jul 18];15(6):405-10. doi: 10.2174/1570162X15666171122155708
 37. Wijting IEA, Wit FWNM, Roxk C, Leyten EMS, Lowe SH, Brinkman K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected late presenters starting integrase inhibitor containing antiretroviral therapy. *EClinicalMedicine* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2020 Jul 18];17:1-10. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.11.003>
 38. Ryom L, Cotter A, Miguel R, Béguelin C, Podlekareva D, Arribas JR, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Jul 18]; 21(10):2167-24. doi: 10.1111/hiv.12878.
 39. Tennert K, Schneider L, Bischof G, Korn K, Harrer E, Harrer T, et al. Elevated CD40 ligand silences α interferon production in an HIV-related immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* [periódico na Internet]. 2013 [acesso em 2020 Jun 30];27(2):297-9.
 40. Chang CC, Lim A, Omarjee S, Levitz SM, Gosnell BI, Spelman T, et al. Cryptococcosis-IRIS is associated with lower cryptococcus-specific IFN- γ responses before antiretroviral therapy but not higher T-cell responses during therapy. *J Infect Dis* [periódico na Internet]. 2013 [acesso em 2020 Mai 15];208(6):898-906. doi: 10.1093/infdis/jit271
 41. Musubire AK, Meya DB, Rhein J, Meintjes G, Bohjanen PR, Nuwagira E, et al. Blood neutrophil counts in HIV-infected patients with cryptococcal meningitis: association with mortality. *PLoS One* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2020 Mai 15];13(12):1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0209337
 42. Sandler NG, Wand H, Roque A, Law M, Nason MC, Nixon DE, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis* [periódico na Internet]. 2011 [acesso em 2020 Mai 15];203(6):780-90. doi: 10.1093/infdis/jiq118
 43. Meya DB, Okurut S, Zziwa G, Cose S, Bohjanen PR, Mayanja-Kizza H, et al. Monocyte phenotype and IFN- γ -inducible cytokine responses are associated with cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Fungi (Basel)* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Abr 15];3(2):28. doi: 10.3390/jof3020028
 44. Akiilimali NA, Muema DM, Specht C, Chang CC, Moosa MYS, Levitz SM, et al. Cryptococcosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome is associated with dysregulation of IL-7/IL-7 receptor signaling pathway in t cells and monocyte activation. *J Acquir Immune Defic Syndr* [periódico na Internet]. 2019 Abr [acesso em 2020 Abr 15];80(5):596-604. doi: 10.1097/QAI.0000000000001946
 45. He H, Buckley M, Britton B, Mu Y, Warner K, Kumar S, et al. Polarized macrophage subsets differentially express the drug efflux transporters MRP1 and BCRP, resulting in altered HIV production. *Antivir Chem Chemother* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2020 Abr 15];26:1-7. doi: 10.1177/2040206617745168
 46. Rateni L, Lupo S, Racca L, Palazzi J, Ghersevich S. Assessing endocrine and immune parameters in human immunodeficiency virus-infected patients before and after the immune

- reconstitution inflammatory syndrome. *Arch Endocrinol Metab* [periódico na Internet]. 2018 [acesso em 2020 Abr 15];62(1):64-71. <https://doi.org/10.20945/2359-399700000010>
47. Meya DB, Okurut S, Zziwa G, Cose S, Boulware DR, Janoff EN. HIV-Associated cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome is associated with aberrant t cell function and increased cytokine responses. *J Fungi (Basel)* [periódico na Internet]. 2019 Maio [acesso em 2020 Abr 15];5(2):1-15. doi: 10.3390/jof5020042
48. Akilimali NA, Chang CC, Muema DM, Reddy T, Moosa MYS, Lewin SR, et al. Plasma but not cerebrospinal fluid interleukin 7 and interleukin 5 levels pre-antiretroviral therapy commencement predict cryptococcosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Abr 15];65(9):1551-9. doi: 10.1093/cid/cix598
49. Veenstra M, Williams DW, Calderon TM, Anastos K, Morgello S, Berman JW. Frontline science: CXCR7 mediates CD14 + CD16 + monocyte transmigration across the blood brain barrier: a potential therapeutic target for NeuroAIDS. *J Leukoc Biol* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Abr 15];102(5):1173-85. doi: 10.1189/jlb.3HI0517-167R
50. Scriven JE, Graham LM, Schutz C, Scriba TJ, Wilkinson KA, Wilkinson RJ, et al. Agglucuronoxylomannan-associated immune signature, characterized by monocyte deactivation and an increased interleukin 10 level, is a predictor of death in cryptococcal meningitis. *J Infect Dis* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2020 Abr 15];213(11):1725-34. doi: 10.1093/infdis/jiw007
51. Meya DB, Manabe YC, Boulware DR, Janoff EN. The immunopathogenesis of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: understanding a conundrum. *Curr Opin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2016 [acesso em 2020 Mai 15];29(1):10-22. doi: 10.1097/QCO.0000000000000224
52. Mohei H, Kellampalli U, Louis IVS. Immune reconstitution disorders: spotlight on interferons. *Int J Biomed Investig* [periódico na Internet]. 2019 Jun [acesso em 2020 Mai 15];2(1):1-21. doi: 10.31531/2581-4745.1000119
53. Ceausu A, Rodríguez-Gallego E, Peraire J, López-Dupla M, Domingo P, Viladés C, et al. IL-7/IL-7R gene variants impact circulating IL-7/IL-7R homeostasis and ART-associated immune recovery status. *Sci Rep* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2020 Jun 30];9:15722. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52025-8>
54. Kannambath S, Jarvis JN, Wake RM, Longley N, Loyse A, Matzaraki V, et al. Genome-wide association study identifies novel colony stimulating factor 1 locus conferring susceptibility to cryptococcosis in human immunodeficiency virus-infected South Africans. *Open Forum Infect Dis* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Jun 30];7(11):1-10. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa489>
55. Neal LM, Xing E, Xu J, Kolbe JL, Osterholzer JJ, Segal BM, et al. CD4+ T cells orchestrate lethal immune pathology despite fungal clearance during cryptococcus neoformans meningoencephalitis. *MBio* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Jun 30];8(6):e01415-17. doi: 10.1128/mBio.01415-17
56. Scriven JE, Graham LM, Schutz C, Scriba TJ, Wilkinson KA, Wilkinson RJ, et al. The CSF immune response in HIV-1-associated cryptococcal meningitis: macrophage activation, correlates of disease severity, and effect of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* [periódico na Internet]. 2017 [acesso em 2020 Jun 30];75(3):299-307. doi: 10.1097/QAI.0000000000001382
57. Panackal AA, Wuest SC, Lin YC, Wu T, Zhang N, Kosa P, et al. Paradoxical immune responses in non-hiv cryptococcal meningitis. *PLoS Pathog* [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2020 Jun 30];11(5):1-27. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004884>
58. Jarvis JN, Meintjes G, Bicanic T, Buffa V, Hogan L, Mo S, et al. Cerebrospinal fluid cytokine profiles predict risk of early mortality and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis. *PLOS Pathog* [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2020 Jun 30];11(4):e1004754. doi: 10.1371/journal.ppat.1004754
59. Chang CC, Omarjee S, Lim A, Spelman T, Gosnell BI, Carr WH, et al. Chemokine levels and chemokine receptor expression in the blood and the cerebrospinal fluid of HIV-infected patients with cryptococcal meningitis and cryptococcosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis* [periódico na Internet]. 2013 Nov [acesso em 2020 Jun 30];208(10):1604-12. doi: 10.1093/infdis/jit388
60. Scriven JE, Rhein J, Hullsiek KH, Von Hohenberg M, Linder G, Rolfes MA, et al. Early ART after cryptococcal meningitis is associated with cerebrospinal fluid pleocytosis and macrophage activation in a multisite randomized trial. *J Infect Dis* [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2020 Jun 30];212(5):769-78. doi: 10.1093/infdis/jiv067
61. Schrier RD, Hong S, Crescini M, Ellis R, Pérez-Santiago J, Spina C, et al. Cerebrospinal fluid (CSF) CD8+ T-cells that express interferon-gamma contribute to HIV associated neurocognitive disorders (HAND). *PLoS One* [periódico na Internet]. 2015 [acesso em 2020 Abr 15];10(2):e0116526 doi: 10.1371/journal.pone.0116526
62. Okafor EC, Hullsiek KH, Williams DA, Scriven JE, Rhein J, Nabeta HW, et al. Correlation between blood and CSF compartment cytokines and chemokines in subjects with cryptococcal meningitis. *Mediators Inflamm* [periódico na Internet]. 2020 [acesso em 2020 Abr 15];2020:8818044 <https://doi.org/10.1155/2020/8818044>
63. Beardsley J, Hoang NLT, Kibengo FM, Tung NLN, Binh TQ, Hung LQ, et al. Do intracerebral cytokine responses explain the harmful effects of dexamethasone in human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis? *Clin Infect Dis* [periódico na Internet]. 2019 [acesso em 2020 Abr 15];68(9):1494-1501. doi: 10.1093/cid/ciy725

Validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em idosos: Uma Revisão Integrativa da Literatura

Validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in the elderly: An Integrative Literature Review

Kessketlen Alves Miranda¹, Ivaldo Miranda da Silva², Juliana Cecilio Cerqueira¹, Maria Paula Maia dos Santos¹

RESUMO

Introdução: O questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) tem sido amplamente utilizado nas pesquisas. É considerado uma boa ferramenta de medição de Atividade Física (AF), no entanto, este questionário não é específico para idosos, geralmente, é aplicado à população em geral. **Objetivo:** Realizar uma Revisão Integrativa da Literatura apresentando os estudos que investigaram a validade do IPAQ na avaliação de AF em idosos nos últimos seis anos. **Métodos:** Foi realizada uma Revisão Integrativa da Literatura nas bases de dados PUBMED, BVS e SCOPUS, relativa aos anos de 2014 a 2020, utilizando-se os descritores: Elderly, Aged, IPAQ questionnaire validity, Physical Activity e Exercise. **Resultados:** Foram selecionados oito artigos cuja metodologia apresenta a validade do IPAQ, na avaliação em idosos com idade ≥ 65 anos. Seis dos artigos selecionados apresentaram em suas metodologias a avaliação realizada pelo IPAQ-L (versão longa), e apenas dois artigos apresentaram IPAQ-S (versão curta). **Conclusão:** O IPAQ- L tem sido amplamente utilizado para avaliar os níveis de AF e comportamento sedentário (CS) em idosos. As evidências demonstram que a aplicação do questionário combinado com os dados do acelerômetro, tem mostrado medições satisfatórias, no entanto, futuras versões devem ser estruturadas para atender a este público específico.

Palavras-Chave: Exercício Físico; Comportamento Sedentário; Idoso.

ABSTRACT

Introduction: The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) has been widely used in research. It is considered a good tool for measuring Physical Activity (PA), however, this questionnaire is not specific for the elderly, it is generally applied to the general population. **Objective:** To carry out an Integrative Review of Literature presenting the studies that investigated the validity of the IPAQ in the assessment of PA in the elderly in the last six years. **Methods:** An Integrative Literature Review was carried out in the PUBMED, BVS and SCOPUS databases, for the years 2014 to 2020, using the descriptors: Elderly, Aged, IPAQ questionnaire validity, Physical Activity and Exercise. **Results:** Eight articles were selected whose methodology presents the validity of the IPAQ, in the evaluation of elderly aged ≥ 65 years, six of the selected articles presented in their methodologies the evaluation performed by the IPAQ-L (long version) and only two articles presented IPAQ- S (short version). **Conclusion:** The IPAQ-L has been widely used to assess levels of PA and sedentary behavior (SB) in the elderly, evidence shows that the application of the questionnaire combined with accelerometer data has shown satisfactory measurements, however, further versions should be structured to fit this specific population.

Keywords: Exercise; Sedentary Behavior; Aged.

Contribuição dos autores: KAM coleta, tabulação, delineamento do estudo, redação do manuscrito, discussão dos achados, edição e revisão do manuscrito. IMS coleta, tabulação, discussão dos achados e revisão do manuscrito. JCC coleta, tabulação e revisão do manuscrito. MPMS orientação do projeto e revisão do manuscrito.

Contato para correspondência:

Lorena Pereira Lima

E-mail:

ketlenalvess@hotmail.com

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 29-04-2020

Aprovado: 16-09-2021



INTRODUÇÃO

A população idosa vem crescendo rapidamente. Segundo os dados do relatório *World Population Prospects*, lançado recentemente pela Organização das Nações Unidas – ONU¹, em 2050, uma em cada seis pessoas no mundo terão mais de 65 anos de idade (16%). Este aumento na longevidade traz elevados desafios à sociedade, uma vez que, a incidência de doenças que ocorrem durante o processo do envelhecimento também aumenta². Diante disso, é fundamental promover a manutenção e melhoria da capacidade funcional para que se atinja o envelhecimento saudável³.

Segundo as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) é necessário realizar 75 minutos de atividade física de intensidade vigorosa ou 150 minutos de atividade física de intensidade moderada, podendo ser realizada a combinação de ambas, para que os adultos e adultos idosos alcancem uma boa saúde⁴.

A literatura internacional reforça a importância e os benefícios da atividade física (AF) na população idosa⁵, sendo que cada vez mais as pesquisas têm demonstrado o quanto ela pode contribuir para a qualidade de vida do idoso, principalmente, em relação às atividades da vida

diária⁶⁻⁷. Neste sentido, medir adequadamente a AF é importante para determinar os efeitos das intervenções e, assim, constatar os benefícios da AF para a saúde⁸. É importante considerar a viabilidade e o custo na escolha do instrumento para avaliar AF ou o comportamento sedentário (CS) dos indivíduos⁹. A escolha dos instrumentos, mais simples e menos invasivos, como os questionários também são importantes¹⁰.

Para a avaliação da AF e do CS, o questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) tem sido amplamente utilizado nas pesquisas e é considerado como uma boa ferramenta de medição¹¹. Embora o IPAQ seja aplicado à população adulta em geral, na faixa etária dos 18 aos 65 anos, o questionário não é específico para os idosos¹².

O objetivo deste estudo foi realizar uma Revisão Integrativa da Literatura apresentando os estudos que investigaram a validade do questionário IPAQ na avaliação de atividade física em idosos nos últimos seis anos.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão de literatura de artigos científicos indexados nas bases de dados PUBMED (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*), BVS (*Biblioteca Virtual em Saúde*) e SCOPUS sobre a validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em idosos.

Para a definição das palavras-chave foi realizada uma consulta no MeSH (*Medical Subject Headings*): "Elderly", "Aged", "IPAQ Questionnaire Validity", "Physical activity", "Exercise", além da análise de publicações recentes sobre o tema. Os descritores foram combinados com o auxílio dos booleanos: AND e OR. A busca foi conduzida no mês de novembro de 2020; para a seleção dos artigos, os respectivos títulos e resumos foram avaliados. Quando o título e o resumo não eram esclarecedores, o artigo era lido na íntegra para que estudos relevantes não fossem excluídos da revisão.

Como critérios de inclusão, foram considerados os seguintes itens: a) artigos originais, publicados no período de 2014 -2020, b) artigos que investigassem a validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) e c) idosos com idade igual ou superior a 65 anos d) em idiomas inglês, português e espanhol. Foram definidos como critérios de exclusão: a) Literatura cinzenta (i.e., teses, capítulos de livros), estudos de caso, editoriais, resumos de anais de conferências, revisões e meta-análises b) artigos publicados em outro idioma, diferente do inglês, português ou espanhol.

A *String* de busca dos artigos foi conduzida de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos acima. O procedimento da busca realizada em cada base de dados foi o seguinte: PUBMED (IPAQ questionnaire validity AND elderly AND Exercise); Biblioteca Virtual em Saúde (IPAQ questionnaire validity AND elderly OR aged AND physical activity); SCOPUS (IPAQ questionnaire validity AND elderly OR aged AND physical activity OR exercise). Além disso, outra estratégia utilizada foi a busca manual nas listas de referências dos artigos identificados e selecionados, com o objetivo de reconhecer outras fontes importantes não encontradas pela busca inicial. Para o conjunto de informações obtidas, foi realizada uma análise descritiva dos dados extraídos, como autor/ano de publicação, instrumentos utilizados, objetivos do estudo, principais resultados observados e conclusão.

RESULTADOS

Descrivendo-se os resultados pelas bases de dados, foram localizados na base de dados PUBMED 99 artigos com os descritores definidos, sendo filtrados 27 estudos de acordo com os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Na base de dados BVS, foram achados 142 artigos. Após

a inclusão dos filtros "ano de publicação", "limite" e "idioma", restaram 24 artigos. Na SCOPUS, foram achados um total de 118 artigos, sendo filtrados 52 estudos de acordo com o "ano de publicação" e "idioma". Com isso, após a leitura dos resumos ou textos completos, foram selecionados os artigos para compor o objeto do estudo.

A busca aos artigos, segundo a estratégia definida, resultou em 359 artigos e, de acordo com os objetivos do estudo e os critérios de inclusão, foram selecionados apenas oito artigos devido à carência de estudos para o grupo etário estudado (Figura 1).

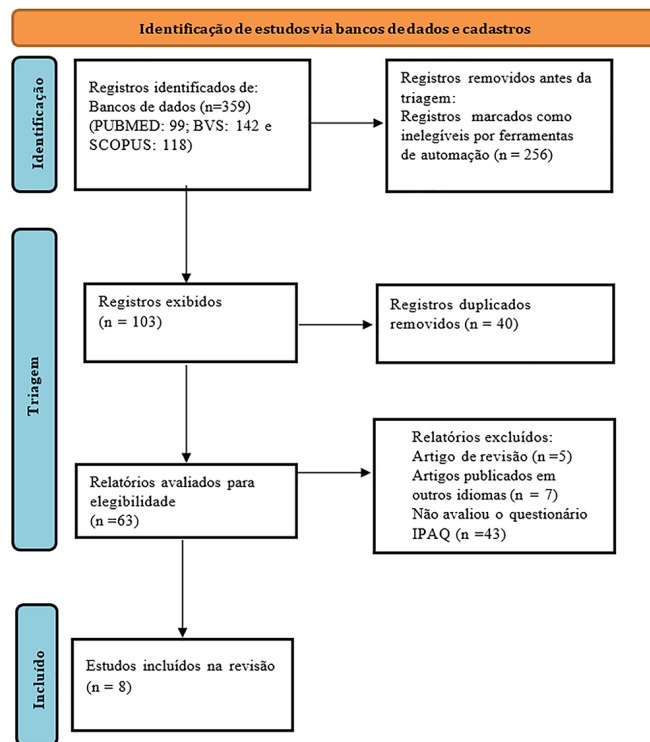


Figura 1. Fluxograma dos estudos analisados.

No Quadro 1, identificam-se os estudos que avaliaram a validade do Questionário Internacional de Atividade Física versão longa (IPAQ-L) ou versão curta (IPAQ-S) em idosos. Apresenta-se também o ano do estudo, a metodologia de avaliação e respectivos resultados.

DISCUSSÃO

O objetivo desse estudo foi realizar uma Revisão Integrativa da Literatura apresentando os estudos que investigaram a validade do questionário IPAQ na avaliação de atividade física em idosos nos últimos seis anos (2014-2020). O Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ: <http://www.ipaq.ki.se/>), disponível em versão curta (IPAQ-S) e em versão longa (IPAQ-L) é uma ferramenta utilizada para coletar AF autorreferida e foi projetado para fazer possíveis comparações internacionais¹¹.

Nos estudos selecionados, apenas Dyrstad et al.,2014¹⁴ utilizaram a versão curta do IPAQ em comparação com os dados do acelerômetro. Consideraram o IPAQ-S uma ferramenta inapropriada para avaliar os níveis de AF e CS em pessoas idosas (65-84 anos). Diferente dos resultados encontrados por Rubio Castañeda; Tomás Aznar; Muro Baquero, 2017¹⁶ que investigaram o IPAQ-S adaptado para os idosos espanhóis e mostraram uma boa confiabilidade intra observador (0,9) em todas as dimensões da AF.

Quadro 1. Resumo dos Artigos Selecionados.

Referência	Instrumento	Objetivo	Conclusão
Milanovic et al.,2014 ¹³	IPAQ-L	Determinar a confiabilidade teste-reteste do IPAQ para idosos na Sérvia.	O IPAQ-L é um instrumento confiável para avaliar os níveis de AF em idosos.
Dyrstad et al.,2014 ¹⁴	IPAQ-S Acelerômetro (ActiGraph GT1M)	Comparar a AF e o CS da versão autoaplicável e IPAQ-S com os dados do acelerômetro em uma grande amostra nacional.	O IPAQ foi considerado inapropriado para avaliar níveis de AF em pessoas mais velhas (65-84 anos).
Van Holle et al., 2015 ¹¹	IPAQ-L Acelerômetro (Actigraph GT3X+)	Examinar a validade de critério de uma versão adaptada (IPAQ-L), em idosos belgas comparando com acelerômetro.	O IPAQ-L é mais válido para medir os minutos semanais do total de AF do idoso do que os minutos semanais da AFMV. A confiabilidade teste-reteste do IPAQ-L foi moderada a boa.
Wanner et al., 2016 ¹⁵	IPAQ-L Acelerômetro (Actigraph GT3X)	Validar o IPAQ-L em adultos de 18 a 84 ano em diferentes regiões linguísticas.	O IPAQ-L apresentou validade moderada para medir os minutos semanais do total de AF quando comparado com os dados do acelerômetro em idosos >65anos
Rubio Castañeda;Tomás Aznar; Muro Baquero, 2017 ¹⁶	IPAQ-S Bateria curta de desempenho físico (SPBB)	Validar o IPAQ-S em idosos >65 anos, realizando a adaptação cultural, analisando a confiabilidade Intra observador e estudar sua associação com mobilidade medida através do SPPB.	O IPAQ-S adaptado para os idosos espanhóis, mostrou uma boa confiabilidade Intra observador em todas as dimensões da AF.
Ryan et al.,2018 ¹⁷	IPAQ Acelerômetro (GeneActiv Original)	Determinar a confiabilidade e a validade CS medido pelo IPAQ e atividade física moderada – vigorosa (AFMV) em idosos.	O IPAQ mostrou qualidades fracas de confiabilidade para o CS total e o AFMV de 10 minutos. O IPAQ não é adequado para avaliar o comportamento físico habitual dos idosos.
Lewis et al.,2018 ¹⁸	IPAQ-L Acelerômetro (Actigraph GT3X)	Investigar a validade do IPAQ- L em uma população mais velha em comparação com o acelerômetro.	O IPAQ-L administrado por uma entrevista mostra baixo a moderada validade convergente com medidas objetivas de AF nessa população.
Cleland et al.,2018 ¹⁹	IPAQ-L Acelerômetro (Actigraph GT3X+)	Testar a validade do IPAQ em um grupo de idosos para AFMV e CS.	O IPAQ tem validade moderada aceitável para a medir AFMV e também foi encontrado um nível substancial de validade para CS nos dias da semana e validade justa para CS nos dias de fim de semana para ambos os sexos.

Também observaram uma correlação significativa entre as pontuações totais do IPAQ-S e SPPB (Rho 0,435; p <0,001), no entanto, os autores não investigaram a confiabilidade do questionário para o CS dos indivíduos. Para Scholes et al., (2016)⁹ as limitações do IPAQ-S são semelhantes às de outros questionários curtos e breves de AF.

Os demais estudos encontrados nesta revisão utilizaram a versão longa (IPAQ-L) em comparação com os dados do acelerômetro. O IPAQ-L costuma ser mais utilizado em estudos em idosos, pois este descreve melhor as AF em cada domínio²⁰, facilitando os idosos a se recordarem das atividades realizadas numa semana normal ou habitual.

Dentre os estudos selecionados, no de Milanovic et al., 2014¹³, o objetivo foi determinar a confiabilidade teste-reteste da versão longa do IPAQ em duas ocasiões com intervalo de duas semanas em adultos mais velhos na Sérvia. No geral, a confiabilidade foi considerada moderada à boa, com a menor confiabilidade na atividade de lazer (0,53) e a maior confiabilidade no domínio do transporte (0,91). No estudo realizado por Wanner et al., 2016¹⁵ demonstra-se que os idosos com mais de 65 anos são menos ativos que os mais jovens utilizando os dados do acelerômetro. No entanto, , essa faixa etária (≥65 anos) demonstra ser mais ativa em relação à atividade física moderada e total utilizando os dados do IPAQ-L. Assim, os autores mostram a superestimação no IPAQ em comparação com os dados do acelerômetro; sendo maior em pessoas de faixa etária mais velhas (5,9).

Van Holle et al.,2015¹¹ que utilizam o IPAQ-L adaptado para idosos belgas, os resultados da validade de critério; sugerem que o IPAQ-L é mais válido para medir os minutos semanais totais de AF do que os minutos semanais da atividade física moderada a vigorosa (AFMV) em idosos. Além disso, os resultados da confiabilidade teste-reteste do IPAQ-L foram de moderados a elevados.

Os resultados do estudo de Cleland et al., 2018¹⁹ sugerem que a validade do IPAQ foi de moderada à aceitável para a medição AFMV em idosos, também foi encontrado um nível substancial validade para CS nos dias da semana e nos fins de semana em idosos do Reino Unido. Lewis et al., 2018¹⁸ afirmam que o IPAQ-L administrado por uma entrevista mostra uma validade de baixa à moderada, convergente com medidas objetivas de AF, mas consideram-no mais eficiente do que o IPAQ auto-administrado.

Para Ryan et al., 2018¹⁷, IPAQ-L não é adequado para avaliar CS em adultos mais velhos, devido à subestimação do CS e superestimação dos 10minutos/AFMV. Assim, estes autores sugerem que a monitorização do CS e da AF deve ser realizada através da utilização de técnicas de medição objetiva sempre que possível. Essa combinação das técnicas fornecerá maior precisão para a avaliação desses comportamentos¹⁰.

De modo geral, foi possível observar que apesar do IPAQ-L mostrar resultados melhores quando se trata de AF e CS em relação ao IPAQ-S, futuras versões do IPAQ-L devem ser adaptadas para esse público específico e devem ser fortalecidas, fornecendo detalhes adicionais dos tipos de atividades que os idosos podem realizar diariamente. Desta forma, facilitará aos idosos a se lembrarem das Atividades realizadas durante a semana, fornecendo opções e evitando induzir as suas respostas.

Além de ser necessário fornecer um diário das atividades típicas a serem realizadas, abordando especificamente o CS, tornando-o mais relevante para os adultos mais velhos e, conseqüentemente, melhorar sua confiabilidade e validade^{11,17,19}.

CONCLUSÃO

Os artigos pesquisados demonstraram que o IPAQ-L tem sido o mais utilizado para avaliar os níveis de AF e CS em pessoas idosas. Nos estudos analisados seguindo a metodologia proposta, observou-se que a aplicação do questionário combinado com os dados do acelerômetro, tem mostrado medições satisfatórias. Porém, para melhorar a compreensão dos questionários para os idosos e tentar diminuir a superestimação, algumas perguntas precisam ser reestruturadas.

Assim, não só ajudarão no estímulo e na prática da AF, mas também ajudarão os idosos a evitarem ambas a subestimação do CS e superestimação AFMV e, conseqüentemente, a validade e aplicabilidade desta medida de auto-relato poderão melhorar.

REFERÊNCIAS

1. ONU. Organização das Nações Unidas. Ageing. (2019). Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/83427-populacao-mundial-deve-chegar-97-bilhoes-de-pessoas-em-2050-diz-relatorio-da-onu>

2. Gadelha AB, Neri SGR, Oliveira RJ, Bottaro M, David AC, Baruch Vainshelboim B, et al. Severity of sarcopenia is associated with postural balance and risk of falls in community-dwelling older women. *Exp Aging Res.* 2018;44(3):258-69. DOI: 10.1080/0361073X.2018.1449591
3. Veras R. Garantir a saúde e o bem-estar dos idosos: desafios de hoje e amanhã. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2015;18(3):473-4. <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2015.0146>
4. Organização Mundial da Saúde. Diretrizes da OMS para atividade física e comportamento sedentário: num piscar de olhos [WHO guidelines on physical activity and sedentary behavior: at a glance]. (2020). Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337001/9789240014886-por.pdf?sequence=102&isAllowed=y>
5. Oguma Y, Osawa Y, Takayama M, Abe Y, Tanaka S, Lee IM, Arai Y. Validation of questionnaire-assessed physical activity in comparison with objective measures using accelerometers and physical performance measures among community-dwelling adults aged 85 Years in Tokyo, Japan. *J Physl Act Health.* 2017;14(4):245-52. DOI: 10.1123/jpah.2016-0208
6. Langhammer B, Bergland A, Rydwick E. The importance of physical activity exercise among older people. *Biomed Res Int.* 2018;2018:7856823. <https://doi.org/10.1155/2018/7856823>
7. Galloza J, Castillo B, Micheo W. Benefits of exercise in the older population. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017;28(4):659-69. DOI: 10.1016/j.pmr.2017.06.001
8. Ferrari GLM, Kovalskys I, Fisberg M, Gómez G, Rigotti A, Sanabria LYC, et al. Comparison of self-report versus accelerometer - measured physical activity and sedentary behaviors and their association with body composition in Latin American countries. *PLoS One.* 2020;15(4):e0232420 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232420>
9. Scholes S, Bridges S, Fat LN, Mindell JS. Comparison of the physical activity and sedentary behaviour assessment questionnaire and the short-form international physical activity questionnaire: an analysis of health survey for england data. *Plos One.* 2016;11(3):e0151647. DOI: 10.1371/journal.pone.0151647
10. Ara I, Aparicio-Ugarriza R, Morales-Barco D, Souza WN, Mata E, González-Gross M. Physical activity assessment in the general population; validated self-report methods. *Nutr Hosp.* 2015;31(Supl3):211-8. DOI: 10.3305/nh.2015.31.sup3.8768
11. Van Holle V, De Bourdeaudhuij I, Deforche B, Van Cauwenberg J, Van Dyck D. Assessment of physical activity in older Belgian adults: validity and reliability of an adapted interview version of the long International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-L). *BMC Public Health* 2015;15:433. DOI: 10.1186/s12889-015-1785-3
12. Ayvat E, Kilinc M, Kirdi N. The Turkish version of the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): its cultural adaptation, validation, and reliability. *Turk J Med Sci.* 2017;47:908-15. DOI: 10.3906/sag-1605-7
13. Milanovic Z, Pantelic S, Trajkovic N, Jorgić B, Sporiš G, Bratić M. Reliability of the Serbian version of the International Physical Activity Questionnaire for older adults. *Clin Interv Aging.* 2014;9:581-7. DOI: 10.2147/cia.S57379
14. Dyrstad SM, Hansen BH, Holme IM, Anderssen SA. Comparison of Self-reported versus Accelerometer-Measured Physical Activity. *Med Sc Sports Exerc.* 2014;46(1):99-106. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182a0595f
15. Wanner M, Probst-Hensch N, Kriemler S, Meier F, Autenrieth C, Martin BW. Validation of the long international physical activity questionnaire: Influence of age and language region. *Prev Med Rep.* 2016;3:250-6. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2016.03.003>
16. Rubio Castañeda FJ, Tomás Aznar C, Muro Baquero C. Medición de la actividad física en personas mayores de 65 años mediante el IPAQ-E: validez de contenido, fiabilidad y factores asociados. *Rev Esp Salud Pública.* 2017;91:1-12.
17. Ryan DJ, Wullems JA, Stebbings GK, Morse CI, Stewart CE, Onambele-Pearson GL. Reliability and validity of the international physical activity questionnaire compared to calibrated accelerometer cut-off points in the quantification of sedentary behaviour and physical activity in older adults. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195712>
18. Lewis LS, Hernon J, Clark A, Saxton JM. Validation of the IPAQ against different accelerometer cut-points in older cancer survivors and adults at risk of cancer. *J Aging Phys Act.* 2018;26(1):34-40. DOI: 10.1123/japa.2016-0207
19. Cleland C, Ferguson S, Ellis G, Hunter RF. Validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) for assessing moderate-to-vigorous physical activity and sedentary behaviour of older adults in the United Kingdom. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18:176. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0642-3>
20. Brito BTG, Tavares GH, Polo MCE, Kanitz AC. Lazer, atividade física e comportamento sedentário de idosos participantes de um grupo de aconselhamento. *Rev Bras Ci Mov.* 2019;27(2):97-109.

Efeitos da massagem em bebês prematuros: uma revisão integrativa

Effects of massage on preterm infants: an integrative review

Carla Skilhan de Almeida¹, Laís Rodrigues Gerzson¹, Rosângela Raupp Emerim¹

RESUMO

Introdução: O prematuro é um bebê biologicamente mais vulnerável do que o bebê nascido a termo devido à sua imaturidade orgânica, necessitando de cuidados especiais logo ao seu nascimento. A massagem terapêutica em prematuros tem trazido efeitos positivos para o desenvolvimento global destes bebês. **Objetivo:** Revisar na literatura atual os estudos sobre os efeitos da massagem terapêutica em bebês prematuros. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura de ensaios clínicos randomizados que utilizaram a massagem em bebês prematuros. Buscou-se nas bases de dados MEDLINE/PubMed, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro), estudos publicados de 2008 até 2019, utilizando os descritores: "preterm", "massage in premature", "infant massage" e seus equivalentes em português. **Resultados:** Foram incluídos 39 estudos que preencheram os critérios de elegibilidade, totalizando 4,883 participantes. Os maiores achados foram o ganho de peso (51,3%), a diminuição do tempo de internação e consequente diminuição nos gastos hospitalares (16,2%) e diminuição dos hormônios do estresse (13,5%). Outros achados também foram encontrados como: melhora do desenvolvimento cognitivo/motor, hidratação da pele, do sono, da mineração óssea, entre outros. **Conclusão:** A massagem produz estabilidade ao bebê prematuro. Os familiares também podem ser treinados para realizar a massagem; fortalecendo o vínculo entre eles. A massagem com óleo é efetiva, sobretudo, quando associada à massagem tátil com a cinestésica, e a pressão deve ser do tipo moderada.

Descritores: Massagem; Recém-Nascido Prematuro; Modalidades de Fisioterapia; Revisão.

ABSTRACT

Introduction: *Premature babies are biologically more vulnerable than babies born at term due to their organic immaturity, requiring special care right at birth. Massage therapy in premature babies has had positive effects on their global development.* **Objective:** *To review in the current literature the studies on the effects of massage therapy in premature babies.* **Methods:** *Integrative literature review of randomized clinical trials that used massage in preterm infants. MEDLINE/PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Physiotherapy Evidence Database (PEDro) databases were searched for studies published from 2008 to 2019, using the descriptors: "preterm", "massage in premature", "infant massage" and their equivalents in Portuguese.* **Results:** *Thirty-nine studies have filled out the eligibility criteria; totaling 4,883 participants. The major findings were weight gain (51.3%), decreased length of staying and consequent decrease in hospital expenses (16.2%), and decreased stress hormones (13.5%). Other findings were also found such as: improvement in cognitive/motor development, skin hydration, sleep, bone mining, among others.* **Conclusion:** *Massage can provide stability to the premature baby. Family members can also be trained to perform the massage, strengthening the bond between them. The oil massage is effective, moreover, when associated to tactile and kinesthetic massage, and the pressure should be moderate.*

Descriptors: *Massage; Infant; Premature; Physical Therapy Modalities; Review.*

Contribuição dos autores: CSA: coleta, tabulação, delineamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito, orientação do projeto. LRG: delineamento do estudo, elaboração e redação do manuscrito. RRE: delineamento do estudo e redação do manuscrito.

Contato para correspondência:
Carla Skilhan de Almeida

E-mail:
carlaskilhan@gmail.com

Conflito de interesses: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 12/06/2021
Aprovado: 31/01/2020

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o recém-nascido prematuro (RNPT) como um bebê que nasce antes de completar 37 semanas de gestação, ou seja, os bebês nascidos com até 36 semanas e seis dias de idade gestacional (IG). A gestação termina

entre 140 e 257 dias, após o primeiro dia da última menstruação da gestante. O bebê pode ser prematuro tardio (34 a 36 semanas e seis dias); prematuro moderado (32 a 33 semanas e seis dias); muito prematuro (28 a 31 semanas e seis dias) e prematuro extremo (menor que 28 semanas)¹⁻³.



Estima-se que 15 milhões de bebês nascem prematuros a cada ano. Isso é mais do que um em cada 10 bebês. A prematuridade é a principal causa de morte em crianças menores de cinco anos. Muitos sobreviventes enfrentam uma vida inteira de deficiência, incluindo dificuldades de aprendizagem, problemas visuais e auditivos². O nascimento prematuro ocorre por uma variedade de razões tais como: gemelaridade, influência genética, infecções e condições crônicas da mãe, como diabetes e pressão alta.

Segundo a OMS, nos contextos de baixa renda, metade dos bebês nascidos com menos de 32 semanas morre devido à falta de cuidados viáveis e econômicos, como apoio à amamentação e cuidados básicos para infecções e dificuldades respiratórias. Nos países de alta renda, quase todos esses bebês sobrevivem. O uso subótimo da tecnologia em ambientes de renda média está causando um aumento da incapacidade entre os bebês prematuros que sobrevivem ao período neonatal².

O Brasil está em décimo lugar dos nascimentos prematuros no mundo, com 279.300/ano², 10,83%, em um total de 3.017.668 nascidos vivos⁴. As sequelas e complicações associadas à prematuridade indicam em até 70% da mortalidade dos bebês no primeiro ano de vida e o cuidado adequado ao recém-nascido têm sido um dos desafios para reduzir os índices de mortalidade em nosso país⁵.

As diretrizes de cuidados da OMS incluem intervenções chave para ajudar a prevenir o parto prematuro ou diminuir os riscos pós-natais com cuidados que incluem a massagem terapêutica⁶. Esta foi descrita pela primeira vez por Field et al., em 1987⁷⁻⁹, e é realizada em três etapas: a massagem propriamente dita ou tátil (cinco minutos), exercícios passivos (cinco minutos) e a repetição da massagem inicial, três vezes ao dia, cinco vezes por semana. Durante a massagem, o bebê é deitado na posição prona e recebe uma pressão moderada na pele. São cinco minutos de massagem deslizante, consistindo em seis períodos de 10 segundos dessa massagem tátil (um minuto por região), em diversas regiões do corpo (cabeça, pescoço, ombros, parte superior das costas, nádegas, pernas, quadris, pés e braços). No que se refere aos exercícios, são feitos em decúbito dorsal com flexão e extensão passiva nos membros.

Efeitos positivos da massagem terapêutica têm sido encontrados em RNPT como o ganho de peso, a melhora da absorção óssea, a diminuição do cortisol, o aumento da insulina circulante, que podem auxiliar no desenvolvimento global do RNPT e antecipar sua alta hospitalar. O efeito de ganho de peso envolve o aumento da motilidade gástrica, da atividade vagal, da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1). O aumento da atividade vagal sugere a diminuição do estresse¹⁰⁻¹¹.

O cérebro do bebê desenvolve-se através da neurulação, seguida de proliferação, migração neuronal e diferenciação celular¹². Logo vem a apoptose (morte programada neuronal) e a sinaptogênese. A mielinização começa no terceiro trimestre. A modelagem do sistema nervoso por esses fenômenos é conduzida por processos neuroquímicos e atividade neural¹³. Algo muito importante inicia-se entre 32 e 34 semanas: a auto-regulação do SNC, ou seja, a capacidade do SNC em se adaptar com as mudanças do meio ambiente. No entanto, o bebê que nasce antes desta auto-regulação está sem "proteção". A maioria dos RNPT não é capaz de selecionar a partir do repertório de estratégias do SNC aquele que se encaixa na situação melhor. O processo de seleção é baseado inicialmente nas informações sensoriais e em experiências vividas. Por isso, o toque é um estímulo importante para a auto-regularão do RNPT^{6,14}.

A massagem terapêutica é uma das estratégias utilizadas para melhorar as condições de vida dos RNPT. Nos últimos anos, o conhecimento desses fatores levou muitas unidades neonatais a

iniciarem ações assistenciais baseadas na estimulação do sistema somatossensorial e cinestésico, com o claro objetivo de facilitar o desenvolvimento neuromotor e emocional de bebês prematuros¹⁵. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo revisar na literatura atual os ensaios clínicos randomizados sobre os efeitos da massagem terapêutica e suas variantes em bebês prematuros, para caracterizar os benefícios obtidos nos vários aspectos do seu desenvolvimento. Considerou-se para este estudo a massagem terapêutica como sendo a massagem propriamente dita (tátil), associada ou não aos exercícios e aos óleos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa. A investigação seguiu seis fases: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, resultados e discussão dos resultados. A pergunta norteadora foi: quais são as evidências científicas sobre os efeitos da massagem terapêutica e suas variantes em bebês prematuros e quais os benefícios obtidos nos vários aspectos do seu desenvolvimento?

Como estratégia de busca, utilizou-se as bases de dados da MEDLINE/PubMed, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro). Os artigos foram selecionados, utilizando os seguintes termos: "preterm", "massage in premature", "infant massage", e seus equivalentes em português "prematuro", "massagem no prematuro", "massagem infantil" associados por meio do operador booleano "AND". Foram incluídos ensaios clínicos randomizados realizados em RNPT utilizando técnicas de massagem terapêutica como intervenção.

Na seleção dos estudos, os títulos e resumos de todos os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados. Foram selecionados para avaliação do texto completo todos os resumos que não forneciam informações suficientes sobre os critérios de inclusão e exclusão. Nessa segunda fase, foram avaliados os textos completos dos artigos e a seleção foi feita de acordo com os critérios de elegibilidade especificados anteriormente.

Os critérios de inclusão do estudo foram: (a) ensaios clínicos randomizados com textos apresentados na íntegra; (b) escritos em português ou inglês; (c) publicados entre 2008 e 2019; (d) que abordassem os efeitos da massagem em bebês prematuros. Não houve restrições quanto à amostra para maximizar os resultados da pesquisa. Foram excluídos do estudo (a) artigo de revisão; (b) monografias; (c) anais de eventos; (e) dissertações e teses; (f) estudo com animais. A extração dos dados foi realizada, utilizando-se um formulário padronizado. Foram extraídas informações com relação às características metodológicas dos estudos, amostra, intervenção e desfechos (Tabela suplementar 1).

Foram considerados como desfecho: ganho de peso, aumento na temperatura corporal, aumento nos níveis séricos de insulina e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), melhor desempenho psicomotor, redução no tempo de internação, melhora da frequência cardíaca, hidratação da pele, interação mãe-bebê, crescimento, melhora da mineralização óssea, deposição de gordura corporal, melhora da regulação do sistema nervoso autônomo, triglicerídeos séricos, parâmetros antropométricos. Em adição, a melhora nos escores na escala da dor e melhores escores cognitivos e motores, melhora do sono, atividade vagal, volume residual gástrico, melhora da função gastrointestinal e níveis de bilirrubina, hormônios do estresse, infecção na corrente sanguínea e os efeitos de diferentes técnicas de massagem.

A coleta de dados foi realizada por dois examinadores independentes e a amostra final foi analisada e descrita segundo autores, ano de publicação, objetivo do estudo, localização da pesquisa, métodos, e população participante. Uma planilha no Microsoft® Office Excel 14.0 foi utilizada para auxiliar na análise. Apesar do nosso estudo ter incluído apenas ensaios clínicos randomizados, não houve nenhum referencial para avaliação de níveis de evidência por se tratar de uma revisão integrativa.

RESULTADOS

Descrição dos estudos

Para a descrição do estudo foi utilizado o modelo da declaração de PRISMA que consiste em uma lista de verificação de 27 itens e um diagrama de fluxo de quatro fases (Figura 1). O protocolo PRISMA¹⁶, utilizado para realização de revisões sistemáticas e meta-análises, pode ser usado para outros tipos de revisão, como a integrativa.

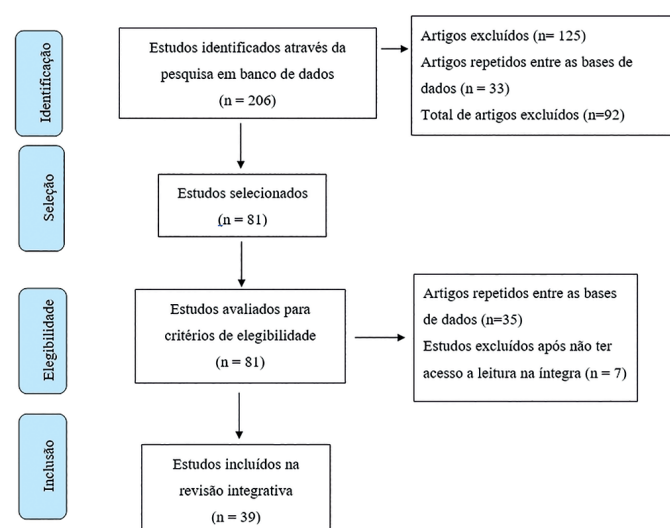


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão.

Todos os estudos contaram com grupos de intervenção e grupo controle, diferenciando pequenos detalhes quando existiam mais de um grupo de intervenção^{27-28,30,33-34,49,54}. As técnicas utilizadas como intervenção foram semelhantes entre os estudos, que se basearam em protocolos com programa de massagem tátil e/ou cinestésica. A maioria realizou o protocolo duas vezes por dia (45%), por 15 minutos (51%). Mas, o que mais diferiu, foi o tempo da realização do protocolo em dias, variando de cinco dias (19%) até a alta hospitalar (13%), neste caso, sem mencionar o número de dias. A maior prevalência foi de dez dias de protocolo (21%). Em cinco estudos, os familiares foram treinados para realizar a massagem^{29,31,42,50,56}.

Os desfechos mais encontrados nos estudos foram: o ganho de peso (51,3%), a diminuição do tempo de internação e consequente diminuição nos gastos hospitalares (16,2%) e diminuição dos hormônios do estresse (13,5%). Outros achados também foram encontrados como melhora do desenvolvimento cognitivo/motor, hidratação da pele, melhora da qualidade do sono, melhora da absorção óssea, do sistema nervoso autônomo, maturação cerebral, entre outros.

DISCUSSÃO

O objetivo do estudo foi revisar na literatura atual os ensaios clínicos randomizados (por seu rigor metodológico) sobre os efeitos da massagem terapêutica em bebês prematuros. No entanto, encontrou-se muitos desfechos diferentes. Assim, serão discutidos os desfechos mais encontrados. Sem dúvida alguma, o ganho de peso é o desfecho mais encontrado nos estudos com RNPT^{56,19,23,25-26,31,36,38,40,48}. O bebê prematuro tem uma dificuldade de ganho de peso e necessita disso para a sua alta hospitalar. A massagem estimula os barorreceptores, aumentando a resposta vagal com subsequente estimulação da motilidade gástrica e liberação de hormônios que aumentam a absorção de nutrientes²⁶. Estudo prévio relatou que o ganho de peso é significativo a partir do terceiro dia²⁶, e outro revelou significância nos resultados comparativos com um grupo controle em cinco dias⁵². Apenas em um dos artigos não houve alterações no peso³⁶. Um relato interessante é que, nos primeiros dias de intervenção, os bebês não estão familiarizados com a massagem terapêutica. Mas em dois ou três dias já reconhecem a massagem e os efeitos são mais evidentes⁴³.

Verificou-se que a massagem tátil (massagem em si) e cinestésica (exercícios passivos globais de membros superiores e inferiores) juntas levariam a um ganho de peso¹⁹. Uma comparação interessante realizada, comparou a massagem tátil com a cinestésica separadamente, mostrando que, em ambas, existe aumento de peso⁴⁰. A estimulação tátil é que aumentaria a atividade vagal cardíaca, pois estimula a via eferente vagal através dos barorreceptores e mecanorreceptores dentro da pele. As fibras vagais eferentes forneceriam a maior parte do controle parassimpático do sistema gastrointestinal⁴⁰.

Já o aumento de peso com a massagem cinestésica é explicado porque existe um aumento de consumo de calorias^{35,40}. É considerada a importância do exercício na eficiência metabólica, levando à aquisição de massa corporal. Os bebês que receberam massagem com exercícios não consumiram nem retiveram mais calorias do que os controles, porém, gastaram mais tempo no estado de sono e vigília, alterando os níveis hormonais que facilitaram o crescimento²⁵. Sendo assim, a massagem realizada tátil-cinestésica juntas contribui ainda mais para o ganho de peso do neonato prematuro^{19,25,40}.

Quanto às questões econômicas, segundo ponto mais encontrado nos resultados, a massagem reduziu em 3,7 dias na internação hospitalar dos RNPT. Isso se traduz em economia de aproximadamente 1.300 dólares por dia por bebê^{20,21}. Uma permanência hospitalar mais curta, além de menos gasto na saúde, reduz o risco de infecções nosocomiais e de sepse^{21,26}.

No que se refere ao aumento no hormônio IGF-1 em 62% (Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) com a massagem tátil, a insulina promoveu a conversão de glicose tanto a curto quanto a longo prazo, estimulando o crescimento celular. A massagem também diminuiu a produção do cortisol (hormônio do estresse) e oxitocina. O cortisol é prejudicial porque reduz a formação da insulina, prejudicando o crescimento do bebê, incluindo hiperglicemia e a resistência à insulina¹⁹. Estudos marcam que esse aumento de crescimento associado com o ganho de peso pode acontecer principalmente em meninos.^{33,35} Modelos animais de exercício passivo repetido revelaram que há um efeito anabólico global no metabolismo das proteínas do corpo, levando ao crescimento somático, melhora da mineralização óssea e do crescimento esquelético⁵⁶. Uma intervenção multissensorial (auditiva, tátil, visual, vestibular, interação social e a massagem)⁴⁷, também demonstrou uma tendência de melhora no ganho de peso e na altura do bebê. Esse tipo de intervenção ocasionou a diminuição na concentração de gordura no sangue do

RNPT ao longo do tempo, levando à diminuição de gordura corporal e, conseqüentemente, melhorando a qualidade do crescimento.

Em outro estudo, o crescimento do RNPT foi um dos ganhos observados. As mães, que foram treinadas, realizavam a massagem três vezes ao dia, por 15 minutos, durante duas semanas. Esses bebês obtiveram aumento de peso, perímetro cefálico e estatura. Algumas mães relataram dificuldade em cumprir as diretrizes de massagem, porém um passo a passo foi inserido no estudo⁵³, enfocando o enriquecimento ambiental e o apego junto à família. A massagem terapêutica também pode ser realizada em “posição canguru” (contato pele a pele do bebê com sua mãe ou familiar), com ganhos de peso do RNPT se comparado com a mesma massagem realizada na incubadora, porém dez dias depois do início do canguru. Quando a massagem foi iniciada antes, não obtiveram este ganho. Os autores acreditam que a posição do canguru associada com a massagem aumenta o peso pelo contato pele a pele com o familiar. Essa posição gera menos estresse ao bebê devido à ação cinestésica da massagem e a melhora da interação dos familiares em relação aos seus bebês. Além disso, a massagem mantém o óleo pele a pele do bebê⁵⁴.

Um dos achados nos estudos supracitados é a melhora da qualidade do sono com a massagem terapêutica. A massagem não induz o sono imediatamente (o sono imediato seria a fadiga), pelo contrário, os bebês ficam mais ativos após a massagem, principalmente na massagem com pressão moderada⁵⁷. Existe uma indicação que a massagem com pressão moderada é mais eficiente do que a massagem leve^{26,40}. O grupo de massagem com pressão leve apresentou aumento do sono superficial, da agitação, do choro, de movimentos e comportamento de estresse (como o soluço). Já o grupo de massagem com pressão moderada parece estar mais relaxado e menos excitado, o que pode contribuir para o maior ganho de peso⁵⁸.

O uso do óleo também melhora o ganho de peso. A pele do bebê prematuro é fina e cheia de vasos sanguíneos, que absorvem a gordura facilmente. Isso poderia levar a maior ganho de calorías. Em um estudo, foi utilizado óleo de oliveira. Níveis elevados de triglicérides em lactentes entre 1.000 e 1.500g foram relatados como resultado da alta absorção de ácidos graxos⁴⁸. Em outro estudo, utilizando óleo de coco, o peso dos bebês aumentou em sete dias em relação ao controle²⁴.

Na Índia, a utilização do óleo é uma prática bastante usual. Um estudo com 2294 bebês prematuros⁵⁵ empregou a massagem com óleo de coco (GMO=1146). O grupo que recebeu massagem com óleo teve um desenvolvimento na maturidade da pele, avaliada pelo *Neonatal Skin Condition Score*, com menos hipotermia e apneias. Também foi associado com um nível mais alto de vitamina D3 sérica e um melhor resultado do desenvolvimento neurológico. Os autores acreditam na suplementação de ácido graxo essencial pelo emoliente, assim como na prevenção de perda de água (menos perda de calor e, portanto, menos hipotermia) e estimulação durante a aplicação (melhor neurodesenvolvimento). Houve uma diminuição na incidência de sepse de início tardio após a aplicação de óleo de coco. Esta descoberta pode ser atribuída às propriedades microbidas do óleo de coco. Em todos os estudos com óleo, o grupo controle recebia massagem também, porém sem o óleo^{20,23,29,36,48,55}.

No que se refere à dor do RNPT, estudos estão utilizando a sucção não nutritiva, a lactância, sacarose, entre outras estratégias para a diminuir a reatividade dolorosa durante os procedimentos rotineiros da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIneo)⁵⁹. Há também uma diminuição da mesma com o uso da massagem¹⁵.

Outros achados também foram encontrados nos estudos analisados, como: a citotoxicidade de células do sistema imune *Natural Killer*

(NK), que eliminam células cancerígenas e células infectadas por diferentes patógenos, considerada maior no grupo de massagem em comparação com o controle¹⁰. Os bebês que realizaram massagem obtiveram um aumento da frequência cardíaca (FC) mais rápido do que o normal em relação aos outros grupos, sugerindo uma taxa de recuperação mais rápida²²; a maturação da atividade elétrica cerebral foi mais evidente nos bebês massageados³⁰; o nível médio de bilirrubina em recém-nascido recebendo massagem foi menor do que aqueles que não receberam massagem³⁰.

Uma limitação nos estudos é que, na maioria deles, não se leva em conta o uso de medicação concomitante com a massagem, bem como, a alimentação complementar. Isso poderia afetar os nutrientes para a absorção/taxa metabólica. Ao estudar bebês prematuros, sabemos que não tem como se generalizar os resultados, pois cada RNPT é diferente do outro. Também entendemos que quase todos os estudos tratam de RNPT estável, pois é de extrema importância que se estabilize sua patologia de base. Porém, não tem como se saber de que forma se comportariam os bebês instáveis com os manejos de intervenção, o que indicaria a necessidade de pesquisas futuras.

CONCLUSÃO

A massagem terapêutica tem um efeito positivo no desenvolvimento dos recém-nascidos prematuros. A massagem deveria ser realizada durante 15 minutos, duas vezes ao dia, desde a estabilização do bebê até a sua alta. Os familiares podem ser treinados para realizar a massagem e, assim, motivar o vínculo com o seu bebê. A massagem com óleo é mais efetiva; melhor quando associada massagem tátil com a cinestésica e a pressão deve ser moderada.

REFERÊNCIAS

1. Tascón LAM, Benítez DIC, Tascón LIM, Guatibonza MDA, Ospina CBP. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2016;81(4):330-42. doi:10.4067/S0717-75262016000400012
2. World Health Organization – WHO [homepage na Internet]. 2018 [acesso em 2019 Dez 14]. Preterm Birth; [aproximadamente 6 telas]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
3. Vani LK, Zatti H, Soncini T, Nunes RD, Siqueira LBS. Maternal and fetal risk factors associated with late preterm infants. *Rev Paul Pediatr.* 2020;38:e2018136. doi:10.1590/1984-0462/2020/38/2018136
4. Lotto CR, Linhares MBM. “Skin-to-Skin” contact in pain prevention in preterm infants: systematic review of literature. *Temas Psicol.* 2018;26(4):1715-29. doi:10.9788/TP2018.4-01Pt
5. Oliveira LL, Gonçalves AC, Costa JSD, Bonilha ALL. Maternal and neonatal factors related to prematurity. *Rev Esc Enferm USP.* 2016;50(3):382-9. doi:10.1590/S0080-62342016000400002
6. Roué JM, Kuhn P, Lopez Maestro M, Maastrup RA, Mitancher D, Westrup B, et al. Eight principles for patient-centred and family-centred care for newborns in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(4):F364-8. doi:10.1136/archdischild-2016-312180
7. Field T. Pediatric massage therapy research: a narrative review. *Children.* 2019;6(6):78. doi:10.3390/children6060078
8. Niemi AK. Review of randomized controlled trials of massage in preterm infants. *Children (Basel).* 2017;4(4):21. doi:10.3390/children4040021
9. Field T. Newborn massage therapy. *Int J Pediatr Neonatal Health.* 2018;1(2):54-64. doi:10.25141/2572-4355-2017-2.0054
10. Álvarez MJ, Fernández D, Gómez-Salgado J, Rodríguez-González D, Rosón M, Lapeña S. The effects of massage therapy in hospitalized preterm neonates: a systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2017;69:119-36. doi:10.1016/j.ijnurstu.2017.02.009
11. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M, Deeds O, Ascencio A, Begert G. Preterm infant massage elicits consistent increases in vagal activity and gastric motility that are associated with greater weight gain. *Acta Paediatr.* 2007;96:1588-1591. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00476.x
12. Nunes ML, Carlini CR, Marinovic D, Kaili Neto F, Fiori HH, Scotta MC, et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(3):230-40. doi:10.1016/j.jped.2016.02.009
13. Hadders-Algra M. Neural substrate and clinical significance of general movements: an update. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(1):39-46. doi:10.1111/dmcn.13540
14. European Foundation for the Care of Newborn Infants – EFCNI. European Standards of Care for Newborn Health: project report [monografia na Internet]. Munich: EFCNI; 2018 [acesso em 2019 Dez 14]. Disponível em: https://www.efcni.org/wp-content/uploads/2018/11/2018_11_16_ESCNI_Report_final.pdf Acesso em 14/12/2019.

15. Field T. Infant massage therapy research review. *Clin Res Pediatr*. 2018;1(2):1-9.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
17. Chen LL, Su YC, Su CH, Lin HC, Kuo HW. Acupressure and meridian massage: combined effects on increasing body weight in premature infants. *J Clin Nurs*. 2008;17(9):1174-81. doi: 10.1111/j.1365-2702.2007.02147.x
18. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M. Temperature increases in preterm infants during massage therapy. *Infant Behav Dev*. 2008; 31(1):149-52. doi: 10.1016/j.infbeh.2007.07.002
19. Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, Dieter JN, Kumar AM, Schanberg S, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 increased in preterm neonates following massage therapy. *J Dev Behav Pediatr*. 2008;29(6):463-6. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181856d3b
20. Rugiero PE, Walton LR, Prieto PF, Bravo AE, Núñez MJ, Márquez NJ, et al. Efecto del masaje terapéutico en prematuros del servicio de neonatología del Hospital San José. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2008;73(4):257-62. doi: 10.4067/S0717-75262008000400007
21. Mendes EW, Procianny RS. Massage therapy reduces hospital stay and occurrence of late-onset sepsis in very preterm neonates. *J Perinatol*. 2008;28(12):815-20. doi: 10.1038/jp.2008.108
22. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M. Procedural pain heart rate responses in massaged preterm infants. *Infant Behav Dev*. 2009;32(2):226-9. doi: 10.1016/j.infbeh.2008.12.001
23. Vaivre-Douret L, Oriot D, Blossier P, Py A, Kasolter-Péré M, Zwang J. The effect of multimodal stimulation and cutaneous application of vegetable oils on neonatal development in preterm infants: a randomized controlled trial. *Child Care Health Dev*. 2009;35(1):96-105. doi: 10.1111/j.1365-2214.2008.00895.x
24. Teti DM, Black MM, Viscardi R, Glass P, O'Connell MA, Baker L, et al. Intervention with African American Premature Infants: four-month results of an early intervention program. *J Early Interv*. 2009;31(2):146-66. doi: 10.1177/1053815109331864
25. Massaro AN, Hammad TA, Jazzo B, Aly H. Massage with kinesthetic stimulation improves weight gain in preterm infants. *J Perinatol*. 2009;29(5):352-7. doi: 10.1038/jp.2008.230
26. Gonzalez AP, Vasquez-Mendoza G, Garcia-Vela A, Guzmán-Ramirez A, Salazar-Torres M, Romero-Gutierrez G. Weight gain in preterm infants following parent-administered Vimala massage: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2009;26(4):247-52. doi: 10.1055/s-0028-1103151
27. Procianny RS, Mendes EW, Silveira RC. Massage therapy improves neurodevelopment outcome at two years corrected age for very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 2010;86(1):7-11. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.12.001
28. Fucile S, Gisel EG. Sensorimotor interventions improve growth and motor function in preterm infants. *Neonatal Netw*. 2010;29(6):359-66. doi: 10.1891/0730-0832.29.6.359
29. Saeedi RS, Gholami MG, Dinparvar SD, Kabirian MK. Transcutaneous feeding: the effect of massage with coconut oil on weight gaining in preterm newborns. *Iran Red Crescent Med J*. 2011;13(9):666-9. doi: 10.5812/kowsar.20741804.2243
30. Guzzetta A, D'Acunto MG, Carotenuto M, Berardi N, Bancalè A, Biagioni E, et al. The effects of preterm infant massage on brain electrical activity. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53(Suppl 4):46-51. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04065
31. Ang JY, Lua JL, Mathur A, Thomas R, Asmar BI, Savasan S, et al. A randomized placebo-controlled trial of massage therapy on the immune system of preterm infants. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1549-58. doi: 10.1542/peds.2012-0196
32. Haley S, Beachy J, Ivaska KK, Slater H, Smith S, Moyer-Mileur LJ. Tactile/kinesthetic stimulation (TKS) increases tibial speed of sound and urinary osteocalcin (U-MidOC and uOC) in premature infants (29-32weeks PMA). *Bone*. 2012;51(4):661-6. doi: 10.1016/j.bone.2012.07.016
33. Moyer-Mileur LJ, Haley S, Slater H, Beachy J, Smith SL. Massage improves growth quality by decreasing body fat deposition in male preterm infants. *J Pediatr*. 2013;162(3):490-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.033
34. Smith SL, Lux R, Haley S, Slater H, Beachy J, Moyer-Mileur LJ. The effect of massage on heart rate variability in preterm infants. *J Perinatol*. 2013;33(1):59-64. doi: 10.1038/jp.2012.47
35. Smith SL, Haley S, Slater H, Moyer-Mileur LJ. Heart rate variability during caregiving and sleep after massage therapy in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2013;89(8):525-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.01.004
36. Kumar J, Upadhyay A, Dwivedi AK, Gothwal S, Jaiswal V, Aggarwal S. Effect of oil massage on growth in preterm neonates less than 1800 g: a randomized control trial. *Indian J Pediatr*. 2013;80(6):465-9. doi: 10.1007/s12098-012-0869-7
37. Abdallah B, Badr LK, Hawwari M. The efficacy of massage on short and long term outcomes in preterm infants. *Infant Behav Dev*. 2013;36(4):662-9. doi: 10.1016/j.infbeh.2013.06.009
38. Fallah R, Akhavan Karbasi S, Golestan M, Fromandi M. Sunflower oil versus no oil moderate pressure massage leads to greater increases in weight in preterm neonates who are low birth weight. *Early Hum Dev*. 2013;89(9):769-72. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2013.06.002
39. Yates CC, Mitchell AJ, Booth MY, Williams DK, Lowe LM, Whit Hall R. The effects of massage therapy to induce sleep in infants born preterm. *Pediatr Phys Ther*. 2014;26(4):405-10. doi: 10.1097/PEP.0000000000000081
40. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M. Preterm infant weight gain is increased by massage therapy and exercise via different underlying mechanisms. *Early Hum Dev*. 2014;90(3):137-40. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.01.009
41. Tekgündüz KŞ, Gürol A, Apay SE, Caner I. Effect of abdomen massage for prevention of feeding intolerance in preterm infants. *Ital J Pediatr*. 2014;40:89. doi: 10.1186/s13052-014-0089-z
42. Basiri-Moghadam M, Basiri-Moghadam K, Kianmehr M, Jani S. The effect of massage on neonatal jaundice in stable preterm newborn infants: a randomized controlled trial. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(6):602-6.
43. Eshghi F, Iranmanesh S, Bahman Bijari B, Borhani F, Motamed Jahromi M. Effects of yakson therapeutic touch on the behavioral response of premature infants. *J Babol Univ Med Sci*. 2015;17(10):15-21. doi: 10.22088/jbums.17.10.15
44. Saeadi R, Ghorbani Z, Shapouri Moghaddam A. The effect of massage with medium-chain triglyceride oil on weight gain in premature neonates. *Acta Med Iran*. 2015;53(2):134-8.
45. Salam RA, Darmstadt GL, Bhutta ZA. Effect of emollient therapy on clinical outcomes in preterm neonates in Pakistan: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F210-5. doi: 10.1136/archdischild-2014-307157
46. Nangia S, Paul VK, Deorari AK, Sreenivas V, Agarwal R, Chawla D. Topical oil application and trans-epidermal water loss in preterm very low birth weight infants-a randomized trial. *J Trop Pediatr*. 2015;61(6):414-20. doi: 10.1093/tropej/fmv049
47. White-Traut RC, Rankin KM, Yoder JC, Liu L, Vasa R, Geraldo V, et al. Influence of H-HOPE intervention for premature infants on growth, feeding progression and length of stay during initial hospitalization. *J Perinatol*. 2015;35(8):636-41. doi: 10.1038/jp.2015.11
48. Jabraeili M, Rasooly AS, Farshi MR, Malakouti J. Effect of olive oil massage on weight gain in preterm infants: a randomized controlled clinical trial. *Niger Med J*. 2016;57(3):160-3. doi: 10.4103/0300-1652.184060
49. Asadollahi M, Jabraeili M, Mahallei M, Asgari Jafarabadi M, Ebrahimi S. Effects of gentle human touch and field massage on urine cortisol level in premature infants: a randomized, controlled clinical trial. *J Caring Sci*. 2016;5(3):187-94. doi: 10.15171/jcs.2016.020
50. Lai MM, D'Acunto G, Guzzetta A, Boyd RN, Rose SE, Fripp J, et al. PREMM: preterm early massage by the mother: protocol of a randomised controlled trial of massage therapy in very preterm infants. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):146. doi: 10.1186/s12887-016-0678-7
51. Choi H, Kim SJ, Oh J, Lee MN, Kim S, Kang KA. The effects of massage therapy on physical growth and gastrointestinal function in premature infants: a pilot study. *J Child Health Care*. 2016;20(3):394-404. doi: 10.1177/1367493515598647
52. Taheri PA, Goudarzi Z, Shariat M, Nariman S, Matin EN. The effect of a short course of moderate pressure sunflower oil massage on the weight gain velocity and length of NICU stay in preterm infants. *Infant Behav Dev*. 2018;50:22-7. doi: 10.1016/j.infbeh.2017.11.002
53. Zhang X, Wang J. Massage intervention for preterm infants by their mothers: a randomized controlled trial. *J Spec Pediatr Nurs*. 2019;24(2):e12238. doi: 10.1111/jspn.12238
54. Aldana Acosta AC, Tessier R, Charpak N, Tarabulsi G. Randomised controlled trial on the impact of kinesthetic stimulation on early somatic growth of preterm infants in Kangaroo position. *Acta Paediatr*. 2019;108(7):1230-6. doi: 10.1111/apa.14675
55. Konar MC, Islam K, Roy A, Ghosh T. Effect of Virgin coconut oil application on the skin of preterm newborns: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2020;66(2):12-35. doi: 10.1093/tropej/fmz041
56. Young VR, Torun B. Physical Activity: Impact on Protein and Amino Acid Metabolism and Implications for Nutritional Requirements. *Nutrition in Health and Disease and International Development: Sumposia from the XII International Congress on Nutrition*. Liss: New York, 1981
57. Cordeiro ALL, Andrade CLM, França FS, Carvalho MC, Pinto LMM. Efeitos da massagem terapêutica em recém-nascidos prematuros na unidade de terapia intensiva neonatal: uma revisão sistemática. *Rev Pesqui Fisioter*. 2019;9(4):556-562. doi: 10.17267/2238-2704rpf.v9i4.2482
58. Field T. Moderate pressure massage therapy. In: Olausson H, Wessberg J, Morrison I, McGlone F, editors. *Affective touch and the neurophysiology of ct afferents*. Springer, 2016:385-96.
59. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD001069. doi: 10.1002/14651858.CD001069.pub5