

## CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA

JAN A DEZ - 2020 - VOL. XXXIII - N<sup>os</sup> 1-4

Editorial - A associação da alergia alimentar ao autismo: um novo paradigma <i>Aderbal Magno Caminada Sabrá</i> .....	05
1. Avaliação da Capacidade Civil em Idosos na Direção Veicular <b>Assessment of Civil Capacity in Elderly in Vehicle Driving</b> <i>Manoela Gonzalez Mussel Brígido, Josiane Aparecida Rodrigues Mattos Campos, Inara Candida da Silveira</i> .....	08
2. Cirurgia Vídeo Endoscópica no Tratamento de Estenose do Canal Lombar. Uma Revisão Sistemática <b>Video Endoscopic Surgery in the Treatment of Lumbar Canal Stenosis. A Systematic Review</b> <i>Max Rogério Freitas Ramos, Paulo de Carvalho</i> .....	23
3. Desmame da Ventilação Mecânica Prolongada: Uma Revisão da Literatura <b>Weaning from Prolonged Mechanical Ventilation: A Literature Review</b> <i>Livia Pereira De Lima, Bruno Medeiros Guio, Vivian Pinto de Almeida</i> .....	32
4. Efeito do Nível Socioeconômico na Maturação do Controle Atencional <b>Effect of socioeconomic status on the maturation of the attentional control</b> <i>Hellen Rose Maia Salazar, Julio Cesar Tolentino Junior, Marcela Janeiro Schmidt, Simone Gonçalves de Assis, Sergio Luis Schmidt</i> .....	44
5. Efeitos da Utilização de Probióticos sobre os Níveis de Proteína C Reativa em Indivíduos HIV/AIDS em Terapia Antirretroviral Regular <b>Effects of the use of probiotics on C-reactive protein levels in HIV/AIDS individuals on regular antiretroviral therapy</b> <i>Ana Carolina Alvim Hudson Cadimba, Glória Regina Mesquita da Silveira</i> .....	49
6. Frequência de Comprometimento Cognitivo em Pacientes com Hepatite C Crônica em um Hospital Universitário do Rio de Janeiro - Brasil <b>Frequency of Cognitive Impairment in Patients with Chronic Hepatitis C at a University Hospital in Rio de Janeiro - Brazil</b> <i>Max Kopti Fakoury, Catherine da Cal Valdez Ximenes, Marcia Amendola Pires, Carlos Eduardo Brandão Mello</i> ...	60
7. Porfiria Aguda Intermitente: Um Diagnóstico a ser Pensado em Paciente com Dor Abdominal e Hiponatremia <b>Acute Intermittent Porphyria: A Diagnosis to be Considered in a Patient with Abdominal Pain and Hyponatremia</b> <i>Mariana Beiral Hammerle, Maria Angélica de Faria Domingues de Lima, Aureo do Carmo Filho, Elisa Gutman Gouvea, Déborah Santos Sales, Karina Lebeis Pires</i> .....	66
8. Riboflavina e o COVID-19 - Uma Possível Estratégia Complementar <b>Riboflavin and COVID-19 - A Possible Complementary Strategy</b> <i>Camille Feitoza França, Lucia Marques Alves Vianna</i> .....	74



**EDITOR CHEFE**

Mário Barreto Corrêa Lima

**EDITORES ADJUNTOS**

Aureo do Carmo Filho

Fernando Raphael de Almeida Ferry

Lucas Pereira Jorge de Medeiros

Marcelo Costa Velho Mendes de Azevedo

Maria Aparecida de Assis Patroclo

Max Kopti Fakoury

Max Rogério Freitas Ramos

**CONSELHO EDITORIAL**

Carlos Alberto Basílio de Oliveira (Anatomia Patológica)

Carlos Eduardo Brandão Mello (Gastroenterologia)

Luiz Eduardo da Motta Ferreira (Clínica Médica)

Maria Cecília da Fonseca Salgado (Reumatologia)

Maria Lúcia Elias Pires (Endocrinologia)

Omar da Rosa Santos (Nefrologia)

Omar Lupi da Rosa Santos (Dermatologia)

Paulo Henrique Murtinho Couto (Ortopedia)

Pietro Novellino (Cirurgia Geral)

Terezinha de Souza Agra Belmonte (Endocrinologia Infantil)

**ASSISTÊNCIA ADMINISTRATIVA**

Pedro Antonio André da Costa

**PROJETO GRÁFICO E DIAGRAMAÇÃO**

Luiz Eduardo da Cruz Veiga

Apoio:



## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Os Cadernos Brasileiros de Medicina (ISS 0103-4839/ISSN 1677-7840), é originalmente, produto do interesse científico na comunidade acadêmica do grupo docente e discente do Serviço do Professor Mário Barreto Corrêa Lima e dos demais serviços da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

A abertura da revista para os grupos de pesquisa de outros centros de reconhecimento é uma realidade a qual esta publicação vem atendendo nos últimos anos e que só vem a contribuir para o desenvolvimento da divulgação do saber médico.

A finalidade da revista é a publicação de trabalhos originais das diversas áreas da ciência e arte médicas. O conselho editorial, com plenos poderes de avaliação e julgamento, reconhecendo originalidade, relevância, metodologia e pertinência, arbitrará a decisão de aceitação dos artigos. O conteúdo do material publicado deve ser inédito no que se refere à publicação anterior em outro periódico, sendo, ainda de responsabilidade exclusiva dos autores os dados, afirmações e opiniões emitidas. As publicações dos Cadernos Brasileiros de Medicina versarão estruturadas a partir dos seguintes modelos:

**Editorial:** comentário em crítica produzido por editores da revista ou por escritor de reconhecida experiência no assunto em questão.

**Artigos originais:** artigos que apresentam ineditismo de resultado de pesquisa e sejam completos no que consta à reprodutibilidade por outros pesquisadores que se interessem pelo método descrito no artigo. Deverá observar, salvo desnecessário à regra, a estrutura formalizada de: introdução, método, resultados, discussão e conclusões.

**Artigos de revisão:** revisão da literatura científica disponível sobre determinado tema, respeitando, se pertinente, a estrutura formal anteriormente citada.

**Artigos de atualização:** contemplam atualização - menos abrangente que o anterior - de evidências científicas definitivas para o bom exercício da ciência médica.

**Breves comunicações:** artigos sobre assuntos de importância premente para saúde pública ou que não se enquadre no rigor de artigos originais.

**Relatos de casos:** estudo descritivo de casos peculiares, em série ou isolados, que mereçam, pela

representatividade científica e/ou riqueza de comentário, o interesse da comunidade profissional. **Cartas:** Opiniões e comentários sobre publicação da revista ou sobre temas de notório interesse da comunidade científica.

**Resenhas:** crítica em revisão de conteúdos publicados em livros, a fim de nortear o leitor da revista às características de tais publicações.

**Formatação do escrito:**

- envio de arquivo word, digitado em espaço duplo, com margens de 2,5 cm e com formato e tamanho de letra Arial, tipo 12.

- todas as páginas devem ser numeradas

- a primeira página deve conter: o título do trabalho - estreito e explicativo / nome completo dos autores com afiliação institucional / nome do departamento e instituição a qual o trabalho deve ser vinculado / nome, endereço, fax, endereço eletrônico (e-mail) do autor responsável e a quem deve ser encaminhada correspondência caso necessário.

- a segunda página deve constar de: resumo em português - onde se sugere a estrutura formalizada em apresentação de artigos originais -, e as palavras-chave - três descritores que indiquem a natureza do tema em questão (sugestão em Descritores em Ciências da Saúde - DECS: <http://decs.bvs.br>)

- a terceira página constará de título e resumo em inglês (abstract) nos moldes do anterior associado às palavras-chave traduzidas em inglês (key words).

- a quarta página iniciará o corpo do texto:

- \* A formatação do texto deve respeitar o modelo ao qual se propõe (artigo original, carta, editorial, etc...).

- \* Abreviação de termos deverá ser precedida por escrito anterior em que se inclua o texto completo sucedido pela abreviação referente entre parênteses.

- \* Os nomes dos medicamentos devem respeitar a nomenclatura farmacológica.

- \* Tabelas devem ser enviadas em folha separada, numeradas com algarismos arábicos, na seqüência em que aparecem no texto, com legenda pertinente e auto-explicativa que deve se dispor na parte superior da tabela. Rodapés com informações relevantes sucintas são permitidos.

- \* Figuras e gráficos devem ser enviados em folha separada, na seqüência em que aparecem no texto, numerados com algarismos arábicos, com legenda

pertinente e auto-explicativa que deve se dispor na parte superior da tabela. Rodapés com informações relevantes sucintas são permitidos.

\* Tabelas, figuras e gráficos devem ser enviados em formato que permita a reprodução, e se necessário, devem ser mandadas individualmente. Observamos que deve ser sugerido com clareza pelos autores o local exato em que a inserção do anexo está indicada no texto.

\* Referências bibliográficas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos. Estas referências vão dizer sobre citações de autores - sobrescritas e numeradas sequencialmente (ex: "são as hepatites"1) - que serão colocadas durante o corpo do texto, não cabendo, durante o texto, qualquer informação além sobre a referência. A apresentação das referências deve ser baseada no formato do grupo de Vancouver (<http://www.icmje.or>) e os títulos dos periódicos deverão ser formatados de acordo com a National Library of Medicine da List of Journal Indexed Medicus. (<http://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>) ou escritos por inteiro sem abreviação.

Exemplos do estilo de referências bibliográficas:

Artigos:

1. Vianna RR. A prevalência da demência de Alzheimer numa população de um bairro de idosos. *Arq Bras Psiquiatr.* 1997;18(3):111-5.
2. Teixeira A, Jonas J, Lira M, Oliveira G. A encefalopatia hepática e o vírus da hepatite c. *Arch Eng Hepat.* 2003;25(6):45-7.
3. Cardoso V, Jorge T, Motta F, Pereira C. Endo-

cardite infecciosa e cirurgia de troca valvar. *Jour Int Cardiol.* 2001;77980:34.

Livros:

1. Rodrigues RH, Pereira J, Ferreira RL. *A semiologia médica.* 3ª ed. Rio de Janeiro: Medica-rio editores; 2000.

Capítulo livro:

2. Lant FC, Cerejo PM, Castelo RB, Lage LL. Quedas em idosos. In: Barboza BZ, Azevedo VM, Salomão RC, editores. *O idoso frágil.* 1ª ed. São Paulo: Chateau e machara editora; 1992. p. 234-40.

- Agradecimentos são permitidos ao final do artigo.

Os trabalhos devem ser enviados por correio eletrônico ou por correio tradicional (via impressa com cópia em disquete ou CD-ROM).

Prof. Mário Barreto Corrêa Lima - Editor Chefe

Rua Figueiredo Magalhães, 286/309 -  
Copacabana. Rio de Janeiro - RJ  
CEP: 22031-010

E-mail: [cadbrasmed@gmail.com](mailto:cadbrasmed@gmail.com)

Endereço eletrônico: [www.cadbrasmed.com.br](http://www.cadbrasmed.com.br)

CBM. Cadernos Brasileiros de Medicina (on line)  
ISSN: 1677-7840  
ISS: 0103-4839

## Editorial

Aderbal Magno Caminada Sabrá<sup>1</sup>

### A associação da alergia alimentar ao autismo: um novo paradigma

Nos últimos 20 anos se avolumam na literatura médica trabalhos científicos que associam a alergia alimentar ao autismo.

Merecem notificação os dados recentes publicados no JAMA Pediatrics de 2018, de pesquisadores da universidade de Iowa, que definitivamente associam a alergia alimentar ao autismo. Suas informações comprovam nossos trabalhos já publicados que associam a alergia alimentar ao autismo. Destacamos os dados referidos no JAMA 2018.

*“The prevalence of autism spectrum disorder (ASD) in US children has increased during the past decades. Immunologic dysfunction has recently emerged as a factor associated with ASD. Although children with ASD are more likely to have gastrointestinal disorders, little is known about the association between food allergy and ASD. OBJECTIVE To examine the association of food allergy and other allergic conditions with ASD in US children. Food allergy, respiratory allergy, and skin allergy were defined based on an affirmative response in the questionnaire by a parent or guardian. The weighted prevalence of reported food, respiratory, and skin allergies was higher in children with ASD compared with children without ASD. CONCLUSIONS AND RELEVANCE In a nationally representative sample of US children, a significant and positive association of common allergic conditions, in particular food allergy, with ASD was found. Pediatrics Association of Food Allergy and Other Allergic Conditions With Autism Spectrum Disorder in Children, JAMA Netw Open. 2018;1(2):e180279. Guifeng Xu, MD; Linda G. Snetselaar, PhD; Jin Jing, MD, PhD; Buyun Liu, MD, PhD; Lane Strathearn, MBBS, FRACP, PhD; Wei Bao, MD, PhD.*

Para chegarmos às conclusões de hoje, começamos em 1998, uma longa jornada, com uma publicação no LANCET, original e pioneira fazendo pela primeira vez a associação entre alergia alimentar e autismo.

1º artigo: **“Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children”**, artigo publicado no **The Lancet, 1998; 352: 234-235.**

Neste trabalho, que aparece na mais prestigiosa revista de clínica médica, que foi publicado em companhia de Joseph Bellanti e Angel Colon, mostramos que estes nossos achados de hiperplasia nodular linfóide em colonoscopia de pacientes com alergia alimentar são indistinguíveis daqueles encontrados em pacientes com autismo. Esta afirmação é a primeira evidência da associação entre alergia alimentar e autismo feita na literatura médica com demonstração de achados histopatológicos.

2º artigo: **“Abnormalities of Th1 function in non-IgE food allergy, celiac disease, and ileal lymphonodular hyperplasia: a new relationship?”**, artigo publicado no **Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90(Suppl 3):84-89.**

Neste artigo, que aparece na prestigiosa revista médica do American College, publicado em companhia de Joseph A. Bellanti, MD\*; Barbara J. Zeligs, BS\* e Jonathan Malka-Rais, MD\*, chamo a atenção para as alergias Th1 e as doenças alérgicas como a Doença Celíaca, descrevendo pela primeira vez na Doença Celíaca suas bases imuno-patológicas da resposta Th1.

3º artigo: **“Are Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Chronic Fatigue Syndrome Allergy Related? What Is Fibromyalgia?”**, artigo publicado em companhia de Joseph A. Bellanti, M.D., Henry J. Castro, M.D., Jaime R. Chavez, M.D., Jonathan Malka-Rais, M.D., and Julia Mendez de Inocencio, M.D. na revista **Allergy and Asthma Proc 26:19-28, 2005**, prestigiosa revista especializada e dedicada às publicações sobre alergia e asma.

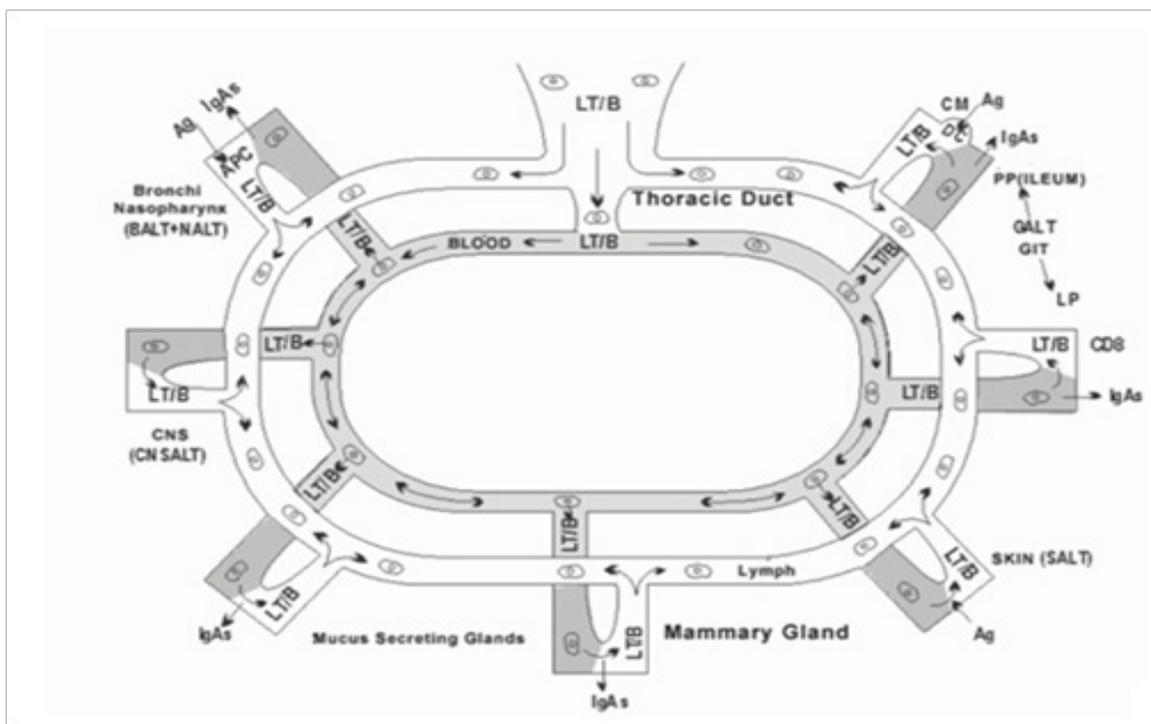
Neste artigo começo a associar alergia alimentar e TDAH, doença reconhecida do sistema nervoso central. Mostrando que o tratamento da AA leva à melhora e à cura do TDAH.

4º artigo: **“Gastrointestinal immunopathology and food allergy”** publicado no **Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;96:121-134.** Publicado em companhia de Joseph Bellanti e cols.

Neste artigo crio a figura que demonstra a interação entre o sistema linfático e o sanguíneo e seus órgãos de resposta imune. Considero à época que este artigo apresenta a melhor interpretação das integrações entre alergia alimentar e seus órgãos de resposta clínica. Neste artigo escrevo ser também o sistema nervoso central

passível de responder às respostas da alergia alimentar. Fui o primeiro autor a fazer esta menção e mostrar, na figura desenvolvida, como isto acontece (Figura abaixo).

Esta figura associa o sistema imunológico, a circulação sanguínea e os órgãos efetores da resposta alérgica, concepção original de minha autoria.



5º artigo: “**Características endoscópicas histológicas e imunológicas de la mucosa digestiva en niños autistas con síntomas gastrointestinales**”. Artigo publicado em companhia de Lenny González (\*), Karolina López (\*), Dianora Navarro (\*), Lilia Negrón (\*\*), Lucy Flores (\*), Rosario Rodríguez (\*) e Marbelia Martínez (\*).

Esta publicação aparece na Revista Venezuelana de Pediatría e Puericultura, sobre um estudo multicêntrico, sob minha coordenação, com pacientes autistas da Venezuela, com estudos endoscópicos e laboratoriais conduzidos em meus serviços no Rio de Janeiro e em Washington. A excelência deste trabalho mereceu receber o Segundo Premio Trabajo Científico do LI Congreso Nacional de Pediatría 2005 dos **Archivos venezolanos de puericultura y pediatría 2006; vol 69(1):19-25**.

6º artigo: “**Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals with ASDs: A Consensus Report**”, artigo publicado na mais prestigiosa revista de pe-

diatria, o **Pediatrics 2010;125:S1-S18**.

Neste artigo fui um dos signatários em conjunto com seletos grupo de especialistas de todo o Mundo, sobre o tema aparelho digestivo e autismo. Participar deste trabalho, como convidado, evidencia meu reconhecimento pelos especialistas no domínio deste tema. Este estudo multicêntrico foi realizado em Harvard, no Children Hospital, considerado o melhor Hospital para Crianças do Mundo, pois assim eles se qualificam, para definir as manifestações gastrointestinais em pacientes autistas. Este trabalho, o mais importante da nossa literatura sobre o tema, foi publicado do PEDIATRICS de 2010 como um suplemento. Trata-se do mais atualizado artigo sobre o tema, usado como referência em todos os trabalhos publicados em todo o Mundo, desde então.

7 e 8º artigos: Em 2015, aparece na literatura médica, pela primeira vez, no número de Junho, da revista prestigiosa “**NATURE**”, a referência de que pesquisadores da Universidade de Colúmbia haviam descoberto linfáticos no Sistema Nervoso Central (SNC), caminhando da

periferia para o SNC, via medula. Este trabalho inovador encerra suas considerações por descrever, em seus últimos parágrafos, que após estes achados, de linfáticos no SNC, **“qualquer reação inflamatória nos tecidos cerebrais, trariam para si a resposta imunológica, que o paciente apresentasse”**.

Este trabalho abriu caminho para as duas mais importantes comunicações que fiz, em seguida, sobre o tema, todas as duas publicadas em caráter de urgência, no mês de Julho de 2015, pela originalidade dos temas, associando alergia alimentar e autismo, na dependência de inflamação prévia do SNC:

7º artigo: **“Food Allergy and autistic Spectrum disorder”**, publicado no **Journal of Food Allergy, Vol. 04 Suppl (1): 4-17, June-December, 2015**.

8º artigo: **“The brain-Gut link and autism spectrum disorder”**, publicado no **Journal of Food Allergy, Vol. 04 Suppl. (1): 18-26, June-December, 2015**.

Nestes dois trabalhos descrevo que pacientes com autismo, que tem doença alérgica alimentar prévia, podem levar a resposta imune para o SNC e assim iniciar as inflamações crônicas nos neurônios e desencadear o autismo.

Nestas duas publicações, uma trata da resposta alérgica alimentar no SNC e a outra fala da conexão cérebro/intestinos, qualificando os intestinos como nosso “segundo cérebro”, chamando atenção para o fato de que a agressão alérgica alimentar precoce nos intestinos, seja por diarreia ou constipação, acaba por levar a resposta inflamatória para o SNC, pela **“conexão que se conhece que existe entre os neurônios dos intestinos com os neurônios do SNC”**.

Com estes dois trabalhos publicados, originais em sua concepção, modificamos o velho paradigma de que o “autismo não tem origem conhecida e, portanto, não tem tratamento”, como afirmam os trabalhos até então descritos na literatura médica. Com estas minhas publicações proponho as novas bases da sua fisiopatologia,

para o entendimento de como proceder no seu tratamento, para iniciar o processo de remissão do TEA.

Passam-se quatro anos, desde minhas publicações originais de 2015 e vejo se avolumarem na literatura médica artigos sobre autismo e inflamação do sistema nervoso central e sua relação com o sistema imune e a alergia alimentar. Embora já se faça esta associação de TEA, inflamação do SNC e distúrbio imune, estes artigos não mencionam a alergia alimentar como uma das causas do TEA. Por estas razões me sinto muito à frente do que se produz sobre o tema e sigo com meus trabalhos de remissão dos autistas com tratamento de suas alergias alimentares.

9º artigo: **“Alergia Alimentar, agressão imune ao sistema nervoso central e novas fronteiras no tratamento do espectro autista”**. Artigo publicado na revista paulista de pediatria, **Peditria Moderna, 2016; vol LII, 01-Janheiro:10 a 25**.

Neste artigo descrevo toda minha experiência com o tema e mostro a epidemiologia, a fisiopatologia, a clínica e o tratamento do autismo, para pacientes autistas que tiveram anteriormente alergia alimentar e se tornaram autistas. Foi o meu primeiro artigo publicado em português.

Minha experiência hoje, retrata o tratamento de um número crescente de autistas com alergia alimentar. São 20 anos de pesquisas e dedicação ao tema e quase quinze anos tratando autistas com alergia alimentar. Desde meus trabalhos clínicos iniciais com pacientes venezuelanos, até os dias de hoje, com o tratamento de autistas em minha clínica da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro.

Meus resultados demonstram que tratando-se a alergia alimentar de pacientes com autismo, que antes de serem autistas tinham alergia alimentar, após dois a três anos de tratamento, de suas alergias alimentares, estes autistas entram em remissão de seus sintomas neurológicos e se tornam crianças normotípicas.

<sup>1</sup>Membro da Academia Nacional de Medicina.

# Avaliação da Capacidade Civil em Idosos na Direção Veicular

Manoela Gonzalez Mussel Brígido<sup>1</sup>, Josiane Aparecida Rodrigues Mattos Campos<sup>2</sup>, Inara Candida da Silveira<sup>3</sup>

## RESUMO

O estudo tem por objetivo avaliar a capacidade civil de idosos com déficit cognitivo na direção veicular. Embora os idosos tenham direito a gozar de sua Capacidade Civil, a demência é uma doença comum no envelhecimento, que o impossibilita realizar diversas atividades, antes rotineira, como a condução veicular. Para tanto, buscou-se analisar o comportamento do idoso com demência, e os principais instrumentos para o reconhecimento da doença. A pesquisa avalia os aspectos neuropsicológicos, através dos instrumentos utilizados para reconhecimento, visto que os motoristas com déficit cognitivo estão mais propensos a direção perigosa. O método utilizado nesta pesquisa foi o levantamento bibliográfico, realizado em diversos bancos de dados e alguns portais oficiais da internet, utilizando-se de palavras-chaves referentes ao tema. Como resultados, a pesquisa revela, que a demência é um fator incapacitante, que compromete a Capacidade Civil do idoso, devido ao perigo constante. Logo, o estudo da Capacidade Civil mostra a importância do monitoramento das condições neuropsicológicas dos idosos junto a direção veicular.

**Palavras-chave:** avaliação neuropsicológica, capacidade civil, demência, direção perigosa.

## Assessment of Civil Capacity in Elderly in Vehicle Driving

### ABSTRACT

This study aims to evaluate the civil capacity of elderly people with cognitive deficit in vehicular driving. Even though Seniors have the right to enjoy their civil capability, it is well known that dementia is a common aging problem, which will prevent them to accomplish many activities previously considered routine, such as vehicle driving. It was necessary therefore, to analyze Elderly with dementia's behavior and the main instruments to recognize the disorder. This research assesses neuropsychologic aspects through tools applied to recognition, considering that drivers with cognitive deficit are prone to dangerous driving. The method applied in this research was bibliographic review accomplished through multiple databases and official internet sites using keywords related to the subject. Subsequently, the research suggests that Dementia is an incapacitating factor that compromises Elderly's civil capability due to constant danger. Henceforth this research regarding civil capability demonstrate the importance of monitoring elderly neuropsychologic conditions regarding vehicle driving.

**Keywords:** neuropsychologic assessment, civil capability, dementia, dangerous driving.

### Correspondência

Manoela Gonzalez Mussel Brígido  
Hospital Universitário Gaffrée e  
Guinle

Rua Mariz e Barros, 775  
20270-901 - Maracanã/RJ  
Brasil

E-mail: manoelagmussel@gmail.com

<sup>1</sup>Médica do tráfego com Residência Médica (UNIRIO) e Título de especialista pela ABRAMET/ ABM e Pós Graduanda do Curso de Geriatria - UNIRIO. <sup>2</sup>Médica Pós Graduanda do Curso de Geriatria - UNIRIO. <sup>3</sup>Médica Pós Graduanda do Curso de Geriatria - UNIRIO e Médica da Clínica Médica - 10ª enfermaria - HUGG.

## INTRODUÇÃO

A direção veicular requer concentração, pois são muitas as situações de perigo ao qual o condutor se encontra sujeito. Com o passar dos anos, as condições físicas e mentais não são mais as mesmas, e esses reflexos podem comprometer a condução veicular, constituindo-se um perigo eminente. A Capacidade Civil garante as pessoas maiores de 60 anos de idade o direito de dirigir, mas com o envelhecimento, as possibilidades de reduções na cognição aumentam, e a condução veicular para esta população torna-se perigosa.

De acordo com Lenardt et al.<sup>8</sup>, a manutenção da segurança no trânsito requer avaliação da mobilidade voltada inclusive para as pessoas idosas, pois, para elas, conduzir veículos é algo equiparado a independência e liberdade. Buscando mostrar os riscos inerentes à direção veicular, o presente estudo busca refletir sobre o envelhecimento, os perigos da direção veicular, e os cuidados que os idosos e familiares precisam ter em relação ao surgimento e evolução da demência. Os prejuízos que a demência pode acarretar junto a vida dos idosos são muitos, principalmente em relação a redução de funções como, motricidade, raciocínio rápido e memória.

Conforme Lopes<sup>14</sup>, a demência pode ser definida como:

[...] uma deteriorização global das funções intelectuais. Recentemente, a demência passou a ser definida como um déficit de múltiplas funções superiores, incluindo obrigatoriamente um déficit mnésico, de etiologia orgânica e de intensidade suficiente para interferir na vida social e profissional do paciente.

A demência interfere diretamente na Capacidade Civil do idoso, assim como na possibilidade de praticar todos os atos inerentes a sua idade, sendo apenas impossibilitado caso sua saúde física ou mental não esteja em condições favoráveis. De acordo com o Detran<sup>30</sup>, com o aumento da expectativa de vida, a população idosa atualmente já ultrapassa 8,7% da população brasileira, assim como 3,6 milhões de motoristas possuem mais de 60 anos.

O aumento no número de idosos no trânsito, além de ser uma conquista para a sociedade, tem se tornado preocupante. Nos últimos anos, a demência tem contribuído para o aumento de acidentes de trânsito, pois tem como uma de suas

características o esquecimento. Nesses casos, é comum o esquecimento de nomes de alguns objetos, e inclusive o esquecimento do nome de pessoas próximas. Carr, Schwartzberg e Pomidor<sup>15</sup> explicam que muitos fatores podem contribuir para o declínio das funções neuropsicológicas, comprometendo a direção veicular. Para os autores, além do déficit cognitivo, o envelhecimento também traz outros problemas que interferem na condução veicular e destacam os problemas visuais e comportamentos de risco.

Segundo Chaimowicz<sup>29</sup>, os casos de demência dobram a cada cinco anos, principalmente entre a população com mais de 80 anos de idade. O envelhecimento da população, devido principalmente ao declínio da mortalidade infantil e redução do número de filhos por família, fez com que muitas pessoas chegassem a idades que antes não era possível. Isso fez com que a quantidade de pessoas com demência também aumentasse. Assim, com o envelhecimento, o comprometimento de áreas como cognição e a orientação espacial cresce.

O trânsito exige muito mais que atenção: exige do motorista raciocínio rápido e destreza ao realizar manobras rápidas. Com o envelhecimento, muitos idosos percebem suas habilidades motoras reduzidas, e aqueles diagnosticados com demência necessitam de maiores cuidados, pois o esquecimento pode contribuir para a ocorrência de acidentes no trânsito.

Avaliar a Capacidade Civil de idosos é fundamental para lhes resguardar de possíveis acidentes no trânsito. A Legislação Brasileira não impõe um limite máximo de idade para que o indivíduo exerça a direção veicular, mas a partir dos 65 anos existe a necessidade da renovação da carteira de motorista num período reduzido, de três em três anos. Aos indivíduos com idade inferior a 65 anos, lhes são preservados o direito a renovação de cinco em cinco anos. A redução no tempo de renovação da Carteira Nacional de Habilitação (CNH) é um benefício que serve de apoio a avaliação das condições psicológicas e cognitivas do motorista, que avalia principalmente suas condições mentais. Embora muitos idosos passem dos 60 anos em perfeitas condições cognitivas, é sempre necessária uma avaliação da saúde física e mental. No Brasil, o Código Nacional de Trânsito prevê avaliações por meio de exames psicotécnicos para condutores acima dos 65 anos e, caso se verifi-

que sua impossibilidade de conduzir veículos, ele é impedido e não tem sua carteira de motorista renovada.

Embora seja resguardado ao idoso o direito de dirigir, o aumento nos casos de demência tornou necessária uma avaliação médica entre os idosos que conduzem veículos na intenção de verificar a existência de algum déficit cognitivo, evitando, assim, a possibilidade de envolvimento em acidentes de trânsito no futuro<sup>28</sup>.

As condições mentais do idoso precisam ser avaliadas, visto que, o avanço da idade favorece o surgimento dos problemas cognitivos e seus reflexos tendem a ser reduzidos. O diagnóstico precoce da demência, pode minimizar acidentes de trânsito e evitar a direção perigosa. Essas avaliações são feitas por profissionais capacitados que analisam as condições cognitivas dos idosos através de testes previamente estruturados. Esta medida avalia o grau da demência e, ao mesmo tempo, avalia a Capacidade Civil do idoso. Assim, dependendo do resultado, pode sim haver uma restrição daquilo que é permitido ao idoso realizar.

A avaliação da Capacidade Civil em idosos, além de ser uma questão importante para garantir a segurança da sociedade, também se constitui como um problema pessoal. Sabe-se que os idosos possuem direitos que os possibilitam viver em liberdade e gozar de uma vida em sociedade. No entanto, nos casos em que a perda cognitiva passa a se tornar um empecilho, a Capacidade Civil reduz-se devido ao risco que o condutor com demência se torna para a sociedade.

A condução veicular é um benefício da vida em sociedade, mas é necessária uma avaliação neurológica para realizar tal prática. Dessa forma, torna-se fundamental uma avaliação de todos, mas principalmente dos mais idosos, mesmo que, com ela, possam surgir algumas limitações. Entretanto, isso faz com que os riscos do trânsito sejam diminuídos e a direção perigosa seja evitada.

## **DESENVOLVIMENTO MÉTODO**

O método utilizado para o desenvolvi-

mento deste estudo foi o bibliográfico. Essa escolha se deu devido a percepção de um reduzido número de estudos voltados a essa temática, principalmente com relação ao déficit cognitivo de motoristas idosos. Além disso, a relação entre o diagnóstico de demência e a incapacidade de dirigir entre os idosos é uma realidade ainda não muito explorada em estudos.

Para o levantamento dos dados foram utilizados descritores para facilitar as buscas acerca da temática que engloba direção veicular de idosos, Capacidade Civil e demência. Os descritores utilizados na procura por evidências foram Lilacs, Pubmed, Scielo e BVS. Em relação a limitação cronológica, optou-se por restringir o levantamento em estudos publicados nos últimos dez anos, portanto, foram utilizados estudos compreendidos entre 2009 a 2019.

## **RESULTADOS**

Nos últimos anos, com o aumento da expectativa de vida, a população idosa ainda continua exercendo o direito de dirigir. A Capacidade Civil, é um direito, previsto no Código Civil que lhes garante a liberdade para conduzir veículos automotores e viver uma vida plena em sociedade. O envelhecimento, entretanto, pode desencadear diversos problemas de saúde como o comprometimento da capacidade mental e lapsos de memória.

O direito de conduzir veículos é garantido ao idoso embora ocorra incapacidades quando o mesmo apresenta transtornos que possam tornar a direção perigosa. Para tanto, foram reunidos alguns estudos que abordam sua perda cognitiva, assim como alguns sintomas, manifestações iniciais, possíveis tratamentos, acolhimento familiar, Capacidade Civil e limitações referentes ao direito de dirigir. Para facilitar a identificação dos estudos, assim como a problemática abordada em cada artigo, foi realizado um quadro descritivo no qual a avaliação dos principais aspectos referentes a Capacidade Civil dos idosos pudesse ser analisada.

Autores	Objetivos	Desenho Metodológico	Limitações do Estudo	Conclusões
Apolinario et al <sup>9</sup>	Identificar os fatores que comprometem a condução segura e insegura entre os pacientes com demência.	Revisão de literatura como levantamento de dados constantes em artigos publicados entre 1999 e 2009.	Compreender os impactos que a demência pode ocasionar entre os motoristas mais idosos.	Concluiu-se que o diagnóstico da demência pode ocasionar uma série de decisões importantes, inclusive a cessação da condução, devido aos reflexos neurossensoriais apresentados pelos condutores.
Balbinota, Zarob e Timm <sup>19</sup>	Investigar a segurança no trânsito a partir das funções psicológicas que os motoristas utilizam.	Revisão integrativa de literatura, evidenciando o comportamento dos motoristas no trânsito.	Análise das funções psicológicas envolvendo a condução de veículos automotivos.	O estudo mostrou que o desempenho dos idosos no trânsito relaciona-se diretamente com sua conduta e também com suas deficiências. Aos que apresentaram algum tipo de déficit cognitivo, muitos erros e inflações, tornando a direção perigosa.
Bernardo <sup>21</sup>	Análise das restrições as quais o idoso está sujeito a partir do diagnóstico da Doença de Alzheimer.	Revisão sistemática de literatura, em base de dados como Lilacs, Medline, Scielo, CINAHL, PEDro e OTseeker.	Levantamento de limitações e habilidades no desempenho psicomotor e os benefícios da terapia ocupacional.	A conclusão do estudo mostrou que a terapia ocupacional possui técnicas capazes de minimizar os efeitos neuropsiquiátricos e emocionais através do treinamento de habilidades motoras.
Binotto et al <sup>17</sup>	Análise do desempenho de pilotos idosos com idades maior ou igual a 60 anos.	Estudo transversal realizado em clínicas de trânsito com idosos com idade igual ou maior que 60 anos.	O estudo levou em consideração a velocidade da marcha, a fragilidade física, idade, sexo e força de pressão manual.	O estudo mostrou que os idosos, principalmente aqueles que não trabalham, apresentaram redução do raciocínio rápido e fragilidade física para o desempenho das manobras no trânsito.
Brown et al <sup>26</sup>	Desempenho de pacientes com Alzheimer precoce na direção veicular.	Estudo transversal com pacientes com Alzheimer precoce, maiores de 75 anos.	As pesquisas foram feitas por meio de questionários e observação da condução veicular por meio da população estudada.	O estudo revelou redução da capacidade cognitiva, nos reflexos e dificuldades de realizar manobras rápidas.
Cunha e Thomaz <sup>28</sup>	Estudar os riscos de acidentes automobilísticos em decorrência do déficit cognitivo e de sua habilidade veicular.	Pesquisa bibliográfica de revisão nos descritores como Medline e Pubmed.	O estudo limitou-se nas consequências que a perda gradativa de memória pode ocasionar e suas consequências na direção veicular.	O estudo concluiu que a demência é uma característica do avanço da idade.

Autores	Objetivos	Desenho Metodológico	Limitações do Estudo	Conclusões
Fontana e Fegadolle <sup>6</sup>	Realizar avaliações psicológicas em pacientes que tiveram Acidente Vascular Cerebral - AVC e o risco da direção insegura.	Estudo de caso com 50 homens, todos motoristas de caminhão e sua aptidão psicológica para renovar a CNH.	O estudo limitou a analisar o comportamento, a condição psicológica dos motoristas, levando em consideração a atenção alternada, concentrada e dividida, a personalidade e a memória visual.	O estudo concluiu que existe necessidade de avaliações psicológicas regulares para acompanhar o declínio das funções cognitivas, pois o dano psíquico pode se desenvolver a cada ano.
Iverson et al <sup>25</sup>	Analisar as evidências da demência por meio de testes cognitivos, a fim de determinar a eficácia na condução veicular.	Revisão sistemática de literatura. A estrutura do trabalho baseou-se em métodos e evidências apresentados pela Academia Americana de Neurologia.	Estudo da identificação dos pacientes que apresentam risco aumentado para condução veicular.	O estudo mostra que o aumento da gravidade da demência pode desencadear maiores riscos a condução veicular, levando em consideração o desempenho e habilidade, constatando-se a redução da capacidade de condução, apresentando risco aumentado e insegurança na condução veicular.
Lenardt et al <sup>8</sup>	Rastreamento das características dos idosos que se submetem a exames de aptidão física e mental nos exames de habilitação veicular.	Estudo qualitativo descritivo dos dados registrados no formulário do exame de aptidão física e mental.	O estudo limitou-se a avaliar as condições psicológicas e cognitivas registradas durante o teste de aptidão física e mental, todos do sexo masculino com faixa etária de 60 a 65 anos.	Concluiu-se que, em decorrência da idade, grande parte das avaliações apresentaram algum tipo de restrição, como acuidade visual, na maior parte dos exames e também aqueles que apresentaram doença cardiovascular.
Nascimento e Figueiredo <sup>13</sup>	Entender a percepção do familiar em relação ao cuidado necessário com o idoso com demência.	Estudo qualitativo-descriptivo, parte dos resultados de uma dissertação de mestrado.	Limitou-se a estudar os cuidados com os quais o familiar proporciona ao idoso com demência.	Chegou-se à conclusão, de que o idoso com demência, além de necessitar de plenos cuidados, também necessita do acompanhamento de um cuidador ou de um familiar. No entanto, o estudo revela os conflitos familiares e o sofrimento psíquico da família.
Pereira e Soares <sup>18</sup>	Identificação dos fatores que interferem na qualidade de vida do cuidador do idoso com demência.	Revisão integrativa de literatura realizado nas seguintes bases de dados: Lilacs, medline, BVS e na base de dados de enfermagem BDENF.	Limitou-se a estudar o comportamento do cuidador da pessoa com demência, levando em consideração a qualidade de vida e os sintomas neuropsiquiátricos apresentados.	O estudo concluiu que a demência pode influenciar na qualidade de vida do idoso e de seu cuidador por ser considerado um pilar nas intervenções de saúde.

Autores	Objetivos	Desenho Metodológico	Limitações do Estudo	Conclusões
Schlindwein-Zanini <sup>12</sup>	Análise dos aspectos neuropsicológicos do idoso diagnosticado com demência.	Revisão de literatura e, bases de dados como Bireme, Medline e Pubmed.	A limitação do estudo baseia-se no estudo do declínio da memória, em suas manifestações iniciais e disfunções apresentadas pela memória.	O estudo concluiu que a avaliação neuropsicológica pode identificar o declínio da memória entre os idosos, considerando a realização de exames clínicos como a ressonância magnética e tomografia computadorizada.
Sun et al <sup>2</sup>	Análise do comportamento do condutor maior de 60 anos de idade, investigando suas habilidades cognitivas e multissensoriais.	Pesquisa visual do comportamento do motorista feito por meio de gravações angular do volante.	Pesquisa realizada com condutores maiores de 60 anos.	Concluiu-se que a avaliação da condução veicular por meio de monitoramento favorece o conhecimento das limitações dos motoristas, seu comportamento no trânsito de forma a fornecer melhores informações sobre as capacidades cognitivas dos motoristas idosos.
Vasques et al <sup>4</sup>	Investigar a eficiência dos testes cognitivos na avaliação da Capacidade Civil de motoristas acima de 65 anos.	Revisão integrativa de literatura, com análise sistemática de resultados.	A limitação buscou analisar a eficiência dos testes cognitivos em idosos e sua capacidade de condução veicular.	O estudo revelou ser necessária uma investigação mais aprofundada acerca dos domínios cognitivos que mais interferem na condução automotiva.

## DISCUSSÃO

A capacidade mental é um benefício que garante ao idoso vivenciar com plenitude sua Capacidade Civil. Para muitos idosos, o ato de dirigir significa liberdade e o Código Nacional de Trânsito lhes garante este direito. Contudo o impedimento à condução veicular pode ocorrer em decorrência do envelhecimento com o aparecimento da demência que, em geral, é gradual e limita as atividades habituais do idoso.

A demência é uma das características da idade que geralmente acomete pessoas idosas maiores de 60 anos. Muitos são os prejuízos aos quais a demência pode causar, visto que ela é caracterizada pela redução das capacidades cognitivas e comportamentais no indivíduo. Estudos de Cunha e Thomaz<sup>28</sup> revelaram que a doença causa a deteriorização das funções mentais, limitando alterações cognitivas, que comprometem a realização de muitas de suas atividades diárias.

Para Schlindwein-Zanini<sup>12</sup>, a demência tem como características a redução da capacidade da memória sendo possível perceber lapsos, reduções no raciocínio e alguns sintomas psicológicos, como confusões mentais. O autor ainda reflete que a demência está diretamente relacionada à redução do número de neurónios e sinapses, podendo ocasionar, inclusive, sintomas físicos como dificuldades na locomoção, alterações no sono e no equilíbrio.

Cunha e Thomaz<sup>28</sup> ressaltam existir três tipos de demência: a proporcionada pelo Alzheimer, a vascular e a mista. Para Budson, Solomon e Carper<sup>1</sup>, a doença de Alzheimer “é a forma mais comum da demência, e consiste em 60 a 80% dos casos”. Ela é responsável pela atrofia progressiva do cérebro, que ocorre de forma lenta, tendo seus riscos aumentados em idosos. A doença compromete o raciocínio e também a linguagem em alguns casos<sup>12</sup>. Clayton, Graham e Warner<sup>35</sup> definem

a demência vascular como aquela que o indivíduo adquire após ocorrência de multienfartes, ou seja, uma série de mini derrames cujos sintomas não se apresentam de imediato, mas podem ocasionar confusões mentais temporárias. Já no caso da demência mista associa-se a observância do Alzheimer e da demência vascular que comprometem significativamente a vida do idoso e, na maior parte dos casos, seu fator é degenerativo, podendo, inclusive, ser considerada permanente<sup>16</sup>.

As intervenções, quando iniciadas durante o aparecimento dos primeiros sintomas, contribui para que a doença seja amenizada através de tratamento especializado. Os estudos de Bernardo<sup>21</sup>, mostraram os benefícios que a terapia ocupacional pode proporcionar na vida da pessoa diagnosticada demente, por aliviar os sintomas que muitas vezes limitam o desempenho psicomotor do idoso que compromete sua qualidade de vida e o impede de realizar alguns tipos de atividades, como dirigir.

Em relação a qualidade de vida, é necessário destacar que a demência também interfere na saúde do cuidador. Dependendo do tipo de demência adquirida, a doença pode abalar significativamente a saúde daqueles de cuidam diretamente do idoso, seja ele familiar ou cuidador<sup>12</sup>. Logo, a doença também abala a qualidade de vida do cuidador, afetando com maior prevalência os familiares como progenitores e cônjuges.

Segundo Nascimento e Figueiredo<sup>13</sup>, a progressão da doença causa alguns distúrbios fisiológicos e também psiquiátricos, como a incontinência urinária e fecal, esquecimentos, alucinações e comportamento agressivo. Conforme Binotto et al.<sup>17</sup>, a demência faz com que o idoso se torne mais lento, isto é, suas funções cognitivas começam a não possuir os mesmos reflexos necessários a uma vida saudável. Portanto, é importante a promoção do bem-estar que fará com que o idoso tenha uma vida mais independente.

Em busca da independência, muitos idosos ainda praticam a direção veicular, embora a idade não mais lhes ofereça as habilidades tidas anteriormente. Aos idosos, com demência diagnosticada ou não, os cuidados devem ser redobrados. Sun et al.<sup>2</sup>. deixa claro que são muitos os empecilhos que comprometem do bom funcionamento do tráfego, como a infraestrutura viária e muitos carros, havendo a necessidade de avaliação criteriosa da via. Seus estudos mostraram que o

comportamento do motorista no trânsito pode identificar direção perigosa e riscos de acidentes, principalmente entre os motoristas diagnosticados dementes.

Como as funções psicológicas interferem diretamente na condução veicular, Balbinota, Zarob e Timm<sup>19</sup> citam os seguintes comportamentos no trânsito:

- a correta capacidade perceptiva e atencional, para captar o que ocorre ao redor, identificar e discriminar os estímulos relevantes de situações e problemas de trânsito a serem resolvidos;
- perceber a situação, interpretá-la corretamente e avaliá-la;
- tomar uma decisão sobre a ação ou manobra mais adequada;
- executar a decisão com a rapidez e precisão possíveis - a capacidade de resposta do condutor, a performance se referem às atividades sensorio-motoras e psicomotoras que o condutor utiliza para o controle do veículo;
- devem-se considerar também os processos e variáveis mediacionais, como personalidade, inteligência, estilos cognitivos, motivação, aprendizagem, experiência, memória, que modulam o funcionamento dos processos psicológicos.

Os fatores psicológicos interferem na percepção do idoso e também em seu comportamento no trânsito. A direção veicular requer do motorista habilidades que garantam a segurança nas vias. Assim, Lenardt et al.<sup>8</sup> ressaltam:

O conceito de segurança no trânsito e suas implicações para a manutenção da mobilidade das pessoas idosas são temas emergentes, no entanto requerem pressa na efetividade, em razão do aumento significativo da frota de automóveis e motocicletas e da violência no trânsito. A manutenção da direção veicular ao idoso equivale à independência e liberdade, além do acesso social e às atividades de lazer, que constituem importantes fatores que previnem o isolamento de idosos. Ainda, diminui a chance de institucionalização e de depressão nesses indivíduos. Todavia, a direção veicular é uma função complexa que requer a integração dos órgãos sensoriais, da função cognitiva e da atividade psicomotora. Os condutores devem, de forma contínua, perceber as mudanças no seu meio, tomar as decisões baseadas nessas percepções e executar as respostas apropriadas.

Com base nestas reflexões, se conclui que as pessoas idosas possuem direitos que lhes garantem independência, porém fatores relacionados a perda de percepções importantes ao desempenho da direção, como atenção e habilidades motoras, funcionam como empecilho ao exercício da condução veicular, tornando a direção perigosa. Vale ressaltar que o comportamento do idoso com de-

mência no trânsito requer estímulos que com a doença acaba se deteriorando, já que eles apresentam menor capacidade de decisão, agilidade e performance mais lenta.

Assim, demência é uma doença considerada incapacitante para direção veicular. Cunha e Thomaz<sup>28</sup> explicam que ela causa alterações cognitivas em níveis leves ou graves, e aumentam o risco de acidentes no trânsito. Iverson et al.<sup>25</sup> afirma que, em qualquer estágio da doença, a direção veicular se torna perigosa e justifica que são muitos os aspectos que interferem no desempenho, principalmente o raciocínio rápido. No entanto, o autor aponta a necessidade de exames clínicos, como Mini-Exame de Estado Mental (MMSE), a fim de diagnosticar precocemente as alterações neurológicas ocasionadas pela demência.

Schlindwein-Zanini<sup>12</sup> ressalta que o Mini-Exame de Estado Mental faz uma avaliação neuropsicológica do condutor e cita outros testes também eficazes como o Teste do Desenho do Relógio (*Clock Drawing Test* - TDR - quadro 1), o Teste do Fluência Verbal, a Escala de Depressão Geriátrica (EDG - quadro 2) e o Questionário de Atividades Funcionais (Pfeffer - quadro 3). Esses exames servem de base para avaliação das condições mentais do condutor idoso.

O teste mais usado mundialmente é o

Mini-Exame de Estado Mental, por oferecer diversas informações acerca dos padrões cognitivos.

Fornece informações sobre diferentes parâmetros cognitivos<sup>2-8</sup>, contendo questões agrupadas em sete categorias, cada uma delas planejada com o objetivo de avaliar “funções” cognitivas específicas como a orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), recordação das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 pontos, o qual indica o maior grau de comprometimento cognitivo dos indivíduos, até um total máximo de 30 pontos, o qual, por sua vez, corresponde a melhor capacidade cognitiva<sup>33</sup>.

Este exame é representado por uma avaliação clínica que reconhece as mudanças cognitivas nos idosos, principalmente por examinar “orientações espaciais, memória de curto prazo (imediate ou atenção), evocação, cálculo, praxia, e habilidades de linguagem e visoespaciais<sup>33</sup>. É importante ressaltar que o Mini-Exame de Estado Mental (Tabela 1) não é destinado ao diagnóstico da demência e sim funciona como acompanhamento das funções cognitivas em idosos ou pacientes geriátricos. A partir dele, é possível identificar os primeiros sinais de demência e seu acompanhamento pode identificar o avanço da doença.

**Tabela 1.** Mini-Exame de Estado Mental

ORIENTAÇÃO NO TEMPO	Em que ano nós estamos? Em que estação do ano nós estamos? Em que mês nos estamos? Em que dia da semana nós estamos? Em que dia do mês nos estamos?
ORIENTAÇÃO NO ESPAÇO	Em que Estado nós estamos? Em que cidade não estamos? Em que bairro nós estamos? O que é este prédio em que estamos? Em que andar nós estamos?
REGISTRO	Agora, preste atenção. Eu vou dizer três palavras e o(a) Sr(a) vai repeti-las quando terminar. Certo? As palavras são: CARRO (pausa), VASO (pausa), BOLA (pausa). Agora, repita as palavras para mim. (Permita cinco tentativas, não pontue apenas a primeira).
ATENÇÃO E CÁLCULO	Agora eu gostaria que o Sr.(a) subtraísse 7 de 100 e do resultado subtraísse 7. Então, continue subtraindo 7 de cada resposta até eu mandar parar. Entendeu? (Pausa) Vamos começar: quanto é 100 menos 7? (Dê um ponto para cada acerto). Se não atingir o escore máximo, peça: Solete a palavra MUNDO. Corrija os erros de soletração e então peça: Agora, solete a palavra MUNDO de trás para frente. (Dê um ponto para cada letra na posição correta). Considere o maior resultado.
MEMÓRIA DE EVOCÇÃO	Peça: Quais são as três palavras que eu pedi para que o(a) Sr(a) memorizasse? (Não forneça pistas).

LIGUAGEM	<p>(Aponte o lápis para o relógio e pergunte): O que é isto? O que é isto (relógio)</p> <p>Agora eu vou pedir para o(a) Sr.(a) repetir o que eu vou dizer. Certo? Então repita: “NEM AQUI, NEM ALÍ, NEM LÁ”.</p> <p>Agora ouça com atenção porque eu vou pedir para o(a) Sr(a) fazer uma tarefa: (pausa) Pegue este papel com a mão direita (pausa), com as duas mãos dobre-o ao meio uma vez (pausa) e em seguida jogue-o no chão.</p> <p>Por favor, leia isto e faça o que está escrito no papel. Mostre ao examinado a folha com o comando: FECHÉ OS OLHOS.</p> <p>Peça: Por favor, escreva uma sentença. Se o paciente não responder, peça: Escreva sobre o tempo. (Coloque na frente do paciente um pedaço de papel em branco e lápis ou caneta).</p> <p>Peça: Por favor, copie este desenho. (Apresente a folha com pentágonos que se interseccionam).</p>
----------	--

Fonte: Lourenço e Veras (2006:714) apud Bartolucci et al. (1994).

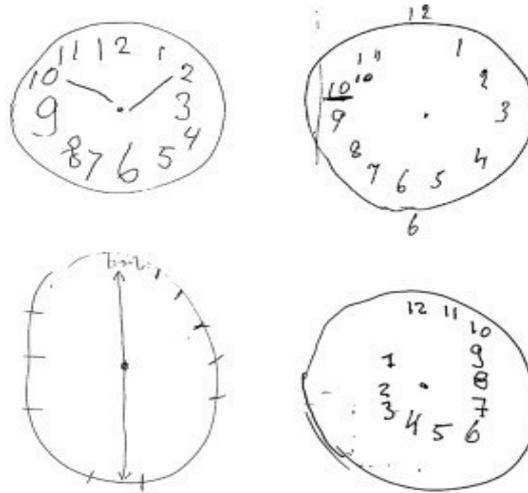
A avaliação proporcionada pelo Mini-Exame de Estado Mental avalia as funções cognitivas do indivíduo. Conforme Cunha<sup>27</sup>, as perguntas servem para avaliar a memória do paciente, assim como seu nível de atenção. Ele pode ser adaptado e aplicado de diversas maneiras pelo entrevistador, podendo ser utilizada a estratégia que melhor de adequar a seu trabalho.

Outro teste também muito utilizado para avaliar as condições cognitivas é o Teste do Relógio. Para Atalaia-Silva e Lourenço<sup>34</sup>, ele é utilizado para rastrear alterações cognitivas que levam à demência, principalmente a doença de Alzheimer. Para os autores, este teste apresenta fácil identificação pelo relógio ser um objeto simples, podendo ser aplicado em indivíduos com pouca escolaridade. O teste consiste no reconhecimento do relógio, com indicação das horas e a leitura das horas. Existem várias versões deste teste, tanto que Budson e Solomon<sup>1</sup>, consideram necessário que o examinador peça ao paciente para que inicialmente desenhe o relógio, em seguida os ponteiros e, por fim, indique um horário específico.

Ainda segundo esses autores, esse “teste simples pode ser sensível para a demência, pois

envolvem várias áreas cognitivas que podem ser afetadas por ela, incluindo habilidades visuais-espaciais, programação motora e atenção e concentração”. É comum a percepção acerca de dificuldades entre os pacientes com demência, apesar do exame ser simples, é possível avaliar o avanço da doença. A partir desta avaliação é possível diagnosticar a redução das funções cognitivas, da flexibilidade no trânsito e também a promoção da insegurança dos motoristas<sup>25</sup>.

Existem diversas maneiras de se realizar o Teste do Relógio. Uma delas é pedindo ao paciente para que ele desenhe o relógio, conforme na Imagem 1, e também através de um círculo pronto em branco, ao qual o paciente poderá desenvolver o mesmo procedimento de construção do relógio, mas apenas preenchendo a parte interna. Na análise do escore, a avaliação do condicionamento mental do paciente é diagnosticada a partir da observação do desenho, identificando o grau de demência. Vale ressaltar que a avaliação do escore determina o grau de demência a partir da menor pontuação. Silva et al.<sup>22</sup> explica que os escores menos ou iguais a 3 já refletem redução cognitiva.

**Imagem 1.** Teste do Desenho do Relógio**Quadro 1.** Escore do teste do relógio

0	Inabilidade absoluta para representar o relógio
1	O desenho tem algo a ver com o relógio
2	Desorganização visoespacial moderada que leva a uma marcação da hora incorreta, perseveração, confusão esquerda-direita, números faltando, números repetidos, sem ponteiros, com ponteiros em excesso.
3	Distribuição visoespacial correta com marcação errada da hora.
4	Pequenos erros espaciais com dígitos e horas corretos
5	Relógio perfeito

Fonte: Adaptado de Malloy-Diniz, Fuentes e Cosenza (2013, p.312).

Além do Teste do Relógio, o Teste de Fluência Verbal mostra-se um instrumento de auxílio à compreensão do bom funcionamento cognitivo. De acordo com Silva et al.<sup>22</sup>, pode ser considerado um indicador dessas funções, sendo possível perceber se os dados armazenados na memória são recordados pelo paciente. Além disso, é um exame rápido podendo ser aliado ao Teste de Mini-Exame de Estado Mental, no qual se avalia o armazenamento léxico e semântico. Neste último, a organização da informação pode envolver lobos temporais, onde os pacientes com Alzheimer apresentaram piores desempenhos.

O Teste de Fluência Verbal exige que o paciente nomeie o maior número possível de membros de uma determinada categoria semântica em um espaço de tempo - em geral um minuto. Este tipo de teste tem se mostrado sensível para a doença de Alzheimer. Uma versão do teste de fluência simples e fácil de ser aplicada é a nomeação de animais. Simplesmente pedimos aos pacientes para listar o maior número possível de nomes de animais em 60 segundos. A pontuação corresponde ao número de nomes de animais listados<sup>1</sup>.

O Teste de Fluência Verbal também rastreia doenças relacionadas a memória, avaliando os acertos percebidos pelo paciente. Rodrigues, Yamashita e Chiappetta<sup>31</sup> ensinam que o teste costuma ser usado para avaliar a memória verbal, verificando se há algum tipo redução da cognição. Os autores também relatam ser necessário que o avaliador respeite alguns possíveis erros que possam surgir ao longo do processo, observando se realmente a perda cognitiva influenciou a memória do paciente, a linguagem, ou até mesmo, as funções cognitivas.

Em relação ao teste representado pelo Questionário de Atividades Funcionais, sua avaliação aborda a rotina diária do idoso e, a partir de suas respostas, é possível avaliar suas condições cognitivas. De acordo com Malloy-Diniz, Abreu e Fuentes<sup>24</sup>, seu escore varia de 0 a 30 pontos e a pontuação que indica a incapacidade são os 5 pontos. O teste também pode ser realizado concomitantemente com outros testes como o do Relógio e o do Mini-Exame de Estado Mental.

**Quadro 2.** Questionário de Atividades Funcionais

<p><b>QUESTIONÁRIO DE PFEFFER (QPAF)</b>                  É uma escala de 11 questões aplicada ao acompanhante ou cuidador da pessoa idosa discorrendo sobre a capacidade desse em desempenhar determinadas funções. As respostas seguem um padrão: sim é capaz (0); nunca o fez, mas poderia fazer agora (0); com alguma dificuldade, mas faz (1); nunca fez e teria dificuldade agora (1); necessita de ajuda (2); não é capaz (3). A pontuação de seis ou mais sugere maior dependência.                  A pontuação máxima é igual a 33 pontos</p> <p>Objetivo: Verificar a presença e a severidade de declínio cognitivo por meio da avaliação da funcionalidade e consequentemente da assistência requerida. A combinação do MEEM com o Questionário de Pfeffer indica uma maior especificidade para a medida de declínio cognitivo mais grave. Ainda considerando o viés produzido pela baixa escolaridade nos resultados do MEEM parece ser adequada a associação do QPAF para se obter a confirmação do declínio cognitivo acompanhado de limitações funcionais sugerindo a presença de demência ou outros transtornos associados.</p> <p>Avaliações dos resultados: quanto mais elevado o escore maior a dependência de assistência.</p> <p>Providências com os achados/resultados: escores <math>\geq 6</math> associados aos outros testes de função cognitiva alterados sugerem encaminhamento para avaliação neuropsicológica específica.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. (PESSOA IDOSA) é capaz de cuidar do seu próprio dinheiro? (PESSOA IDOSA) é capaz de fazer as compras sozinho (por exemplo de comida e roupa)?</li> <li>2. (PESSOA IDOSA) é capaz de fazer as compras sozinho (por exemplo de comida e roupa)?</li> <li>3. (PESSOA IDOSA) é capaz de esquentar água para café ou chá e apagar o fogo?</li> <li>4. (PESSOA IDOSA) é capaz de preparar comida? (PESSOA IDOSA) é capaz de manter-se a par dos acontecimentos e do que se passa na vizinhança?</li> <li>5. (PESSOA IDOSA) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio, televisão ou um artigo do jornal?</li> <li>6. (PESSOA IDOSA) é capaz de lembrar de compromissos e acontecimentos familiares?</li> <li>7. (PESSOA IDOSA) é capaz de lembrar de compromissos e acontecimentos familiares?</li> <li>8. (PESSOA IDOSA) é capaz de cuidar de seus próprios medicamentos?</li> <li>9. (PESSOA IDOSA) é capaz de andar pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?</li> <li>10. (PESSOA IDOSA) é capaz de cumprimentar seus amigos adequadamente?</li> <li>11. (PESSOA IDOSA) é capaz de ficar sozinho (a) em casa sem problemas? (PESSOA IDOSA) é capaz de andar pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?</li> </ol>
--	--

Fonte: Adaptado de Brasil (2007).

A percepção do condicionamento mental do idoso a partir da avaliação representada pelo Questionário de Atividades Funcionais podem revelar pequenos deslizes na memória a partir da recordação de sua rotina diária. Para a pessoa idosa, realizar pequenas tarefas e vivenciar momentos em família, entre amigos e participar da vida em sociedade é algo gratificante, mas quando essas funções sofrem algum tipo de declínio, a percepção de que o idoso pode estar sofrendo com algum tipo de redução cognitiva se torna eminente. Malloy-Diniz, Abreu e Fuentes<sup>24</sup> explicam que os estudos entre a população idosa com demência revelam mudanças de comportamento num período de seis meses, destacando o desempenho das atividades da vida diária, os hábitos,

alterações de personalidade, iniciativa e interesses.

Outro teste avaliativo também utilizado para identificar a demência em idosos é a Escala de Depressão Geriátrica. A depressão é uma doença também considerada incapacitante e ao mesmo tempo preocupante, pois ela pode causar transtornos mentais que podem comprometer a saúde do idoso, causar lapsos de memória, transtornos psíquicos etc. O exame serve de base para a investigação da depressão em pacientes idosos. Normalmente o teste possui 30 perguntas, podendo ser limitadas em sim ou não. A partir da escala original, alguns avaliadores se utilizam de uma escala reduzida com apenas 15 perguntas, limitando-se às mais relevantes.

**Quadro 3.** Escala de depressão geriátrica na versão curta (EDG-15)

Escala de depressão geriátrica na versão curta (EDG-15)	Escore	
	Não	Sim
1. Você está basicamente satisfeito com sua vida?	1	0
2. Você deixou muito de seus interesses e atividades?	0	1
3. Você sente que sua vida está vazia?	0	1
4. Você se aborrece com frequência?	0	1
5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?	1	0
6. Você tem medo que algum mal vá lhe acontecer?	0	1
7. Você se sente feliz a maior parte do tempo?	1	0
8. Você sente que sua situação não tem saída?	0	1
9. Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?	0	1
10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?	0	1
11. Você acha maravilhoso estar vivo?	1	0
12. Você se sente um inútil nas atuais circunstâncias?	0	1
13. Você se sente cheio de energia?	1	0
14. Você acha que sua situação é sem esperanças?	0	1
15. Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?	0	1

Fonte: Pinho et al. (2009:2)

A Escala de Depressão Geriátrica, segundo Ramos<sup>20</sup>, está relacionada a queda da habilidade funcional. A explicação para esta condição está condicionada aos aspectos sociais em que o idoso poderá estar sujeito como, por exemplo, a dependência da família e a falta de capacidades funcionais. Todas essas questões, interferem nos aspectos emocionais do idoso, fazendo com que o mesmo se sinta incapaz de desenvolver atividades que previamente desenvolvia.

A demência acarreta uma série de transtornos e contribui para a direção perigosa e acidentada veiculares. O paciente apresenta reduções nas habilidades motoras, o que influencia suas manobras no trânsito. Outros aspectos também podem ser percebidos como atenção reduzida, dificuldades de manutenção na pista e freadas frequentes<sup>12</sup>. As chances da ocorrência de acidentes são grandes quando o idoso não consegue controlar suas habilidades no trânsito em função da demência.

A avaliação veicular voltada ao monitoramento das condições cognitivas na população idosa também classifica o desempenho através de testes de condução na estrada<sup>25</sup>. Esses testes são realizados com monitoramento, com objetivo de analisar sua condução veicular. Nesse caso, já se é possível reconhecer os déficits cognitivos, podendo inclusive discutir acerca da possibilidade de cessar sua condução veicular. Logo, esta é uma

decisão que cabe ao familiares, visando preservar a integridade, saúde e vida do idoso.

Parar de dirigir nem sempre é uma decisão aceita com facilidade, pois o idoso a enxerga como um ato de liberdade. A Capacidade Civil é um direito previsto no Código Civil, no Art. 1.177, que prevê que pessoas com mais de 18 anos sem nenhum tipo de deficiência intelectual podem tomar suas próprias decisões<sup>5</sup>. A impossibilidade ocorreria nos casos de deficiência cognitiva originadas através de fatores “biológicos, sociais, acidentais, idade, civilização, emoção e embriaguez”<sup>5</sup>.

Ainda com base nas palavras de Melo et al.<sup>5</sup>:

A incapacidade civil está vinculada com os quesitos de saúde mental, e para a consolidação da mesma o sujeito é somente incapaz de fato ou de exercício, quando faz o uso abusivo de drogas psicoativas ou por exemplo é aquela pessoa que gasta demasiadamente mais do que possui, então faz-se necessário a avaliação da capacidade cognitiva e da personalidade do sujeito averiguando se há um comprometimento nas faculdades mentais que o impeçam de gerir sua vida civil.

A incapacidade nos casos de demência dificulta o idoso de realizar algumas tarefas consideradas importantes anteriormente, como a condução veicular. O indivíduo diagnosticado com déficit cognitivo é resguardado o direito à vida, sendo, portanto, a impossibilidade de conduzir

veículos a melhor opção. Também é comum a intervenção familiar, pois elas não querem ver seus entes queridos em situação de vulnerabilidade. Para Abreu, Forlenza e Barros<sup>11</sup>, a demência no estágio inicial causa dificuldades no pensamento, que muitas vezes não são claros e o idoso pode cometer alguns lapsos de memória, confundindo-se facilmente. Em qualquer dos estágios, a demência deve ser considerada preocupante e incapacitante. Diante disso, a Capacidade Civil do idoso se torna limitada. Para Gouveia et al.<sup>3</sup>, a partir da percepção da redução cognitiva, se faz necessária avaliação cognitiva para que seja concedida a Carteira Nacional de Habilitação (CNH). Os autores ainda justificam que a avaliação visa a redução dos acidentes, pois, nas vias, os veículos e os usuários representam eventuais perigos. Daí a necessidade do acompanhamento da saúde mental do idoso, pois sabe-se que suas habilidades começam a declinar a partir dos 60 anos.

Por fim, a realização de avaliações a partir da percepção da mudança de comportamento é importante para que o idoso não pratique direção veicular em função dos riscos. O aparecimento da demência é um fator incapacitante, embora muitos deles inicialmente neguem estar vivenciando a doença. É importante a realização de avaliações por meio de testes que podem avaliar o grau da doença e indicar tratamentos que possam amenizar os sintomas sentidos. Logo, o conhecimento precoce da doença possibilita melhores condições de tratamento visando a manutenção da qualidade de vida, embora, a partir da descoberta da doença, muitos idosos passam a viver com limitações.

## CONCLUSÃO

A análise dos estudos mostrou que a demência é uma doença característica da idade. Os idosos com mais de 60 anos, principalmente aqueles que não exercem nenhum tipo de ocupação, tem maiores chances de apresentar declínio cognitivo com o passar dos anos. Também ficou claro que a avaliação neuropsicológica é um método eficaz que possibilita o conhecimento precoce da doença. A demência pode iniciar-se com pequenos esquecimentos e ir aumentando gradualmente.

Quanto à avaliação neuropsicológica ocorrida entre os idosos que ainda conduzem

veículos, o estudo revelou que estes favorecem o conhecimento de limitações neurológicas que comprometem o raciocínio rápido e a agilidade ao se realizar manobras rápidas. Além disso, o estudo também mostrou que a doença cognitiva mais comum nesta faixa etária é o Alzheimer. O declínio das funções cognitivas apresenta diferentes sintomas, como lapsos de memória, dificuldades em reconhecer pessoas, redução do raciocínio, esquecimento, entre outros sintomas.

A avaliação através de alguns testes simples, como o Mini-Exame de Estado Mental e o Teste do Relógio, proporcionam o diagnóstico precoce acerca da redução cognitiva, viabilizando a realização do acompanhamento e avanço da doença e, ao mesmo tempo, avalia o condicionamento do paciente para a prática de direção veicular. A análise dos escores durante os testes revelam, a partir do desempenho, o nível cognitivo do idoso, apresentando a gravidade do déficit cognitivo vivenciado que, em geral, quanto menor a pontuação maior o avanço da doença.

Os testes realizados para renovação da Carteira de Motorista, ou seja, os testes psicognitivos, já servem de base para impossibilitar a renovação da Carta. O estudo demonstrou que seu objetivo é classificar condutores aptos à direção segura. Embora o idoso tenha possibilidade de conduzir veículos, nem sempre suas condições de saúde são favoráveis a esta prática, principalmente aqueles diagnosticados com demência, pois esta doença acarreta uma série de sintomas neuropsicológicos que interferem na prática de condução segura.

Por fim, o estudo mostrou que a perda cognitiva ocorre de maneira gradual e, com isso, o estilo de vida do idoso precisará ser modificado, assim como de seu familiar. Nos casos mais graves, há a necessidade do auxílio de cuidadores ou o acompanhamento da família. Aos idosos, conviver sozinho passa a se tornar uma prática perigosa devido aos sintomas da doença e assim eles passam a ter sua Capacidade Civil limitada, impedidos de conduzir veículos para evitar possíveis acidentes no trânsito. Portanto, avaliações cognitivas são fundamentais a partir dos 60 anos e é sempre importante que os cuidados sejam iniciados precocemente, resguardando assim, sua Capacidade Civil.

## REFERÊNCIAS

- Budson A, Solomon P, Carper J. 100 dicas simples para prevenir o Alzheimer. Rio de Janeiro: Sextante; 2015.
- Sun Q, Xia J, Foster J, Falkmer T, Lee H. A psycho-Geoinformatics approach for investigating older adults' driving behaviours and underlying cognitive mechanisms. *Eur Transp Res Rev.* junho de 2018;10(2):36.
- Gouveia VV, Silva DV da, Silva M dos PV da, Andrade MWCL de, Filho SB da S, Costa DMF da. Atitudes frente à avaliação psicológica para condutores: perspectivas de técnicos, estudantes de psicologia e usuários. *Psicologia: Ciência e Profissão.* 2002;22(2).
- Vasques AM, Portuguez MW, Radaelle G, Gomes R. Avaliação cognitiva de condutores automotivos idosos: revisão integrativa. *Psico (Porto Alegre).* 2018;49(1):94-100.
- Melo DG da S, Silva HF da, Moura ITT de, Barbosa S da S. Avaliação psicológica forense na capacidade civil [Internet]. *Psicologia.pt.* 2017. Disponível em: <https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A1136.pdf>.
- Fontana MA, Fegadolli C. Avaliação psicológica no contexto do trânsito: estudo de caso de motorista com acidente vascular cerebral. *Boletim de Psicologia.* 2016;66(144).
- Brazil, Departamento de Atenção Básica. *Cadernos de Atenção Básica: programa saúde da família.* Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica; 2000.
- Lenardt MH, Carneiro NHK, Binotto MA, Cechinel C, Lourenço TM, Sakai LM. Características dos idosos submetidos aos exames para a cartira de habilitação veicular. *Cogitare Enferm [Internet].* 23 de fevereiro de 2017;22(1). Disponível em: <http://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/48220>
- Apolinario D, Magaldi RM, Busse AL, Lopes L da C, Kasai JYT, Satomi E. Cognitive impairment and driving: A review of the literature. *Dement neuropsychol.* dezembro de 2009;3(4):283-90.
- Pinho MX, Custódio O, Makdisse M, Carvalho ACC. Confiabilidade e validade da escala de depressão geriátrica em idosos com doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol.* maio de 2010;94(5):570-9.
- Abreu ID de, Forlenza OV, Barros HL de. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Rev psiquiatr clín.* junho de 2005;32(3):131-6.
- Schindwein-Zanini R. Demência no idoso. *Rev Neurocienc.* 31 de março de 2001;18(2):220-6.
- Nascimento HG do, Figueiredo AEB. Demência, familiares cuidadores e serviços de saúde: o cuidado de si e do outro. *Ciênc saúde coletiva.* abril de 2019;24(4):1381-92.
- Lopes AC. *Diagnóstico e tratamento.* Barueri, SP: Manole; 2006.
- Carr D, Schwartzberg J, Pomidor A. *Driving and the older adult.* Cambridge: University Press; 2016.
- Marcolan JF, Castro RCB de. *Enfermagem em saúde mental e psiquiátrica: desafios e possibilidades do novo contexto do cuidar.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
- Binotto MA, Lenardt MH, Carneiro NHK, Lourenço TM, Cechinel C, Rodríguez-Martínez M del C. Fatores associados à velocidade da marcha em idosos submetidos aos exames para habilitação veicular. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2019;27:e3138.
- Pereira LSM, Soares SM. Fatores que influenciam a qualidade de vida do cuidador familiar do idoso com demência. *Ciênc saúde coletiva.* dezembro de 2015;20(12):3839-51.
- Balbinot A, Zaro MA, Timm M. Funções psicológicas e cognitivas presentes no ato de dirigir e sua importância para os motoristas no trânsito. *Ciências & Cognição.* 2011;16(2):13-29.
- Ramos APMC. *Geriatría: manual de rotinas do ambulatório de geriatria do hospital do servidor público estadual de São Paulo.* Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações; 2017.
- Bernardo LD. Idosos com Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática sobre a intervenção da terapia ocupacional nas alterações em habilidades em desempenho. *Cad Bras Ter Ocup.* 2018;26(4):926-42.
- Silva AEFV, Mendonça MS, Araújo DU, Munhós RL de S. Importância da escolaridade no rastreamento de déficit cognitivo pelo teste do relógio de shulman. *Anais CIEH.* 2015;2(1).
- Lourenço RA, Veras RP. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. *Rev Saúde Pública.* agosto de 2006;40(4):712-9.
- Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Consenza R. *Neuropsicologia do envelhecimento: uma abordagem multidimensional.* Porto Alegre: Artmed; 2013.
- Iverson DJ, Gronseth GS, Reger MA, Classen S, Dubinsky RM, Rizzo M, et al. Practice parameter update: evaluation and management of driving risk in dementia: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 20 de abril de 2010;74(16):1316-24.
- Brown L, Papandonatos G, Sui Y, Ready R, Morris J. Prediction of On-Road Driving Performance in Patients with Early Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2005;53(1):94-8.
- Cunha JA. *Psicodiagnóstico.* Porto Alegre: Artmed; 2007.
- Cunha UG de V, Thomaz DP. Riscos do subdiagnóstico da demência em condutores de veículos. *Revista Médica de Minas Gerais.* 2011;21(2):196-200.
- Chaimowicz F. *Saúde do idoso.* Belo Horizonte: NESCON UFMG; 2013.
- Segurança no Trânsito para a Terceira Idade [Internet]. 2013 [citado 20 de agosto de 2019]. Disponível em: <http://fenasdetran.com/noticia/seguranca-no-transito-para-a-terceira-idade>
- Rodrigues AB, Yamashita ÉT, Chiappetta AL de ML. Teste de fluência verbal no adulto e no idoso: verificação da aprendizagem verbal. *Rev CEFAC.* dezembro de 2008;10(4):443-51.
- Rogério G. Teste do Relógio - Demência [Internet]. [citado 15 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://medicinadoidoso.wordpress.com>

- com/2013/11/01/teste-do-relogio-demencia/.
33. Chaves MLF. Testes de avaliação cognitiva: Mini-Exame do Estado Mental [Internet]. 2006 [citado 8 de setembro de 2019]. Disponível em: [http://www.cadastro.abneuro.org/site/arquivos\\_cont/8.pdf](http://www.cadastro.abneuro.org/site/arquivos_cont/8.pdf)
  34. Atalaia-Silva KC, Lourenço RA. Tradução, adaptação e validação de construto do Teste do Relógio aplicado entre idosos no Brasil. *Rev Saúde Pública*. outubro de 2008;42(5):930-7.
  35. Clayton H, Graham N, Warner J. Tudo sobre doença de Alzheimer. São Paulo: Organização Andrei Editora Ltda; 2000.

# Cirurgia Vídeo Endoscópica no Tratamento de Estenose do Canal Lombar. Uma Revisão Sistemática

Max Rogério Freitas Ramos<sup>1</sup>, Paulo de Carvalho<sup>2</sup>

## RESUMO

A estenose do canal lombar é caracterizada por uma compressão do canal ou vias transforaminais e resulta em quadro de dor e perda progressiva funcional compressiva. Estudos demonstram que a melhor forma de tratamento para esta condição é por meio de descompressão cirúrgica que, ultimamente, tem sido associada a vídeo endoscopia. O objetivo principal deste estudo foi apresentar uma revisão sistemática contemplando as principais indicações, resultados e complicações da cirurgia vídeo endoscópica no tratamento de estenose do canal lombar. Foi adotada uma revisão sistemática com emprego das palavras-chave “endoscopy” e “stenosis” intercaladas pelo operador booleano “AND”. As bases de dados selecionadas para busca foram: PubMed, Scielo, LILACS e Cochrane acrescidas de pesquisa manual na literatura cinzenta. Foram incluídos estudos publicados a partir de 2000 nos idiomas inglês, português e espanhol, sendo excluídas revisões de literatura e sistemáticas. Os resultados apontam que a descompressão cirúrgica associada a foraminoplastia vídeo endoscópica melhora os escores de dor e reduzem a morbidade dos paciente, facilitando a movimentação dos membros inferiores.

**Palavras-chave:** estenose do canal lombar, vídeo endoscopia, coluna.

## Video Endoscopic Surgery in the Treatment of Lumbar Canal Stenosis. A Systematic Review

## ABSTRACT

A Lumbar spinal stenosis is characterized by a central or transforaminal ways compression what results in pain and compressive functional progressive loss. Studies show that the best form of treatment for this condition is a surgical decompression that has lately been associated with endoscopy video. The main objective of this study was to present a systematic review about the indications, results and complications of endoscopic video surgery in the treatment of lumbar canal stenosis. A systematic review was adopted using the keywords “endoscopy” and “stenosis” interspersed by the boolean operator “AND”. The databases selected for search were: PubMed, Scielo, LILACS and Cochrane plus manual research in gray literature. Studies published from 2000 in English, Portuguese and Spanish were included, and literature and systematic reviews were excluded. The results indicate that surgical decompression associated with endoscopic video foraminoplasty improves pain scores and reduces patient

## Correspondência

Max Rogério Freitas Ramos  
Hospital Universitário Gaffrée e  
Guinle  
Rua Mariz e Barros, 775  
20270-901 - Maracanã/RJ  
Brasil  
E-mail: maxramos@hotmail.com

<sup>1</sup>Professor Associado IV, Chefe de Clínicas Ortopédicas do HUGG. <sup>2</sup>Professor Titular de Neurocirurgia do HUGG.

morbidity, increase the movement of the lower limbs.

**Keywords:** lumbar spinal stenosis, endoscopy video, spine.

## INTRODUÇÃO

A estenose do canal lombar é considerada uma doença resultante do envelhecimento pois acomete os discos intervertebrais por meio de uma degeneração progressiva e concomitantemente verifica-se uma artrose das facetas articulares posteriores, resultando em um estreitamento da coluna vertebral<sup>1</sup>. Segundo Brandt et al<sup>1</sup> a estenose “pode causar compressão de uma ou mais raízes da cauda equina”, sendo que “a compressão do tecido neural pode ser localizada, segmentar ou generalizada, por estruturas ósseas, discos ou ligamentares”.

Esta doença pode ter origem congênita, adquirida ou uma associação entre as duas formas. A estenose congênita é resultado de uma acondroplastia enquanto a adquirida está associada com espondilolistese. Assim com o envelhecimento e a degeneração, o disco intervertebral perde a sua característica viscoelástica, podendo ocorrer lacerações no ânulo fibroso, fragmentação do núcleo pulposo e, conseqüentemente, perda da altura discal<sup>1</sup>.

O tratamento convencional inclui a decompressão local da região lombar com hemilaminectomia ou laminectomia, com vistas à liberação dos forames vertebrais. A inserção da vídeo endoscopia trouxe muitos benefícios para o tratamento da estenose de canal lombar nesse aspecto, tais como maior acurácia e sensibilidade no momento do acesso cirúrgico e manipulação<sup>2</sup>, porém por se tratar de um método de tratamento relativamente novo e ainda pouco difundido, além de necessitar de um treinamento especializado com uma curva de aprendizado específica ainda hoje apresenta questionamentos quanto a

sua indicação, resultados e complicações.

Tendo em vista tais considerações, o objetivo principal deste trabalho foi apresentar uma revisão sistemática contemplando as principais indicações, resultados e complicações da cirurgia vídeo endoscópica no tratamento de estenose do canal lombar.

## MATERIAL E MÉTODOS

Primeiramente foi estabelecida a questão norteadora desta pesquisa: “Quais as indicações, resultados e complicações da cirurgia vídeo endoscópica no tratamento de estenose do canal lombar?” Nesta base, foi realizada uma busca dos termos mais adequados para estabelecimento da estratégia de pesquisa no *Medical Subject Headings* (MeSH), tendo sido eleitos os termos “*endoscopy*” e “*stenosis*” intercalados pelo operador booleano “*AND*”. As bases de dados selecionadas para busca foram: PubMed, Scielo, LILACS e Cochrane acrescidas de pesquisa manual na literatura cinzenta (Google Acadêmico e estudos publicados em congressos e eventos científicos).

### Crítérios de inclusão e exclusão

Nesta pesquisa foram incluídos estudos a partir do ano de 2000 sendo ensaios clínicos ou experimentais realizados *in vitro* e *in vivo* a respeito de cirurgia vídeo endoscópica para tratamento de estenose do canal lombar.

Foram excluídos estudos anteriores ao ano de 2000 revisões sistemáticas, revisões da literatura, editoriais, capítulos de livros e enciclopédias. O quadro-resumo contendo os critérios de inclusão e exclusão está apresentado abaixo no quadro 1.

Quadro 1. Critérios de inclusão e exclusão

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Artigos, teses, dissertações e monografias disponíveis na íntegra	Trabalhos que não estejam disponíveis na íntegra
Trabalhos em inglês, português e espanhol	Trabalhos nos demais idiomas
Relatos de Caso, Ensaios clínicos randomizados e controlados.	Cartas ao editor, editoriais, reportagens, revisões de literatura, entrevistas
Trabalhos publicados a partir de 2000	Trabalhos anteriores ao ano de 2000

Fonte: Autores (2020).

## RESULTADOS

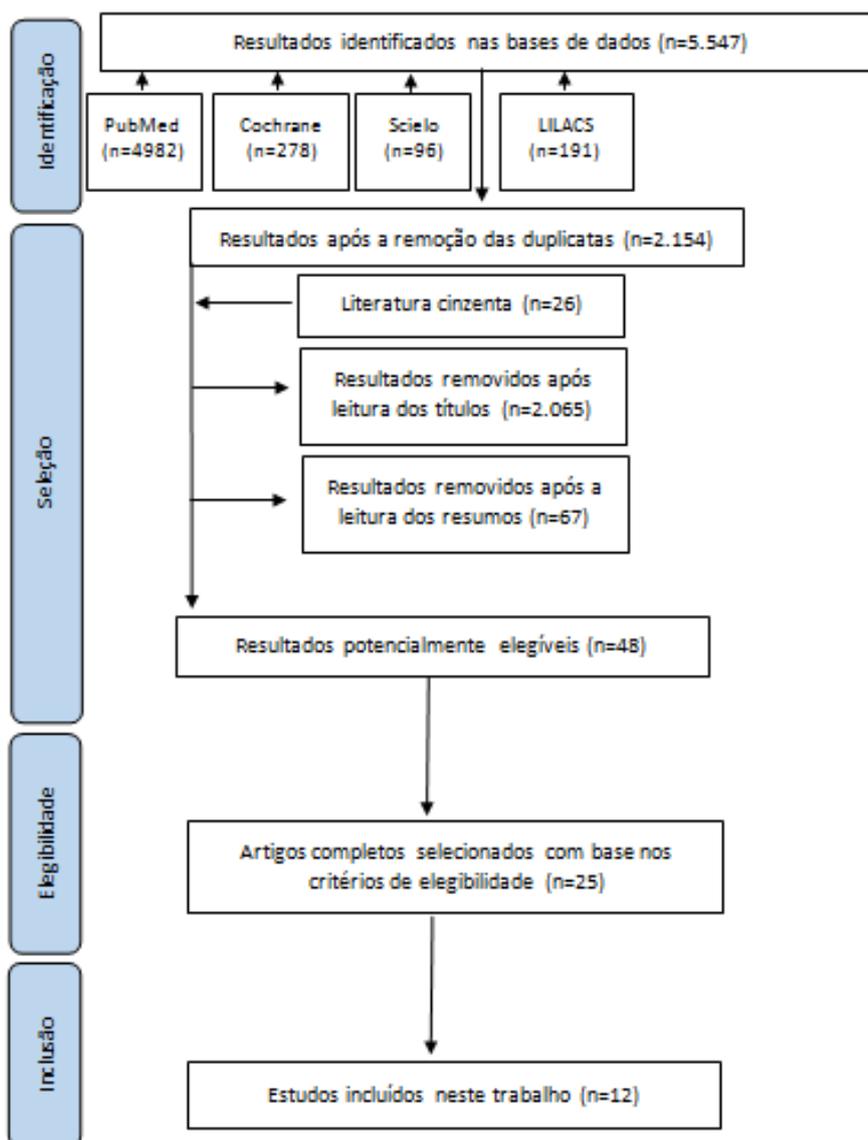
Estabelecida a estratégia de busca e os critérios de inclusão e exclusão, inicialmente foram encontrados 4.982 trabalhos no PubMed, 191 na LILACS, 278 na Cochrane e 96 na Scielo, totalizando 5.547 estudos. Após remoção de duplicatas por um software gerenciador de referências, restaram 434 estudos. A busca manual na literatura cinzenta (Google Acadêmico), após aplicação de critérios de inclusão e exclusão, resultou em 26 estudos. Em seguida, procedeu-se à leitura dos títulos dos trabalhos inicialmente selecionados e foram removidos 2.065 estudos por não se enquadrarem no escopo desta pesquisa. Sequencialmente, decorrida a leitura dos resumos, foram removidos mais 67 trabalhos que não estavam de acordo com os critérios de inclusão e exclusão

deste estudo. Sendo assim, restaram 48 trabalhos potencialmente elegíveis.

Na busca manual das referências presentes nos estudos potencialmente elegíveis verificaram-se 2 trabalhos de interesse e possivelmente de aplicabilidade nesta pesquisa, isto após procura em uma lista de 457 referências. No entanto, estes 2 estudos foram removidos após a leitura do resumo por não se enquadrarem nos critérios de inclusão e exclusão. Contudo, após leitura completa dos 14 artigos potencialmente elegíveis, 6 foram excluídos por falta de enquadramento nesta pesquisa.

Todavia, após o processo de seleção foram elencados 12 artigos para análise qualitativa. O processo de seleção está sumarizado no fluxograma da figura 1.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos com base no protocolo PRISMA



Fonte: Autores (2020).

Abaixo os 12 trabalhos selecionados para a revisão são apresentados no quadro 2, subdivi-

da em: Autor, Ano, Tipo de estudo, Amostra, Resultados e Considerações.

**Quadro 2.** Resultados da revisão

Autor	Ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Considerações
Nomura et al <sup>3</sup>	2014	Ensaio clínico	70 pacientes totalizando 126 níveis de estenose	A média de tempo por operação foi de 77 minutos com perda de 15 mL de sangue. Não houve injúria peridural ou déficit neurológico	A microcirurgia com vídeo endoscopia aprimora a precisão cirúrgica resultando em melhores prognósticos.
Yagi et al <sup>4</sup>	2009	Ensaio clínico randomizado	41 pacientes com estenose lombar sendo 21 para laminectomia convencional e 20 para laminectomia microendoscópica	Pacientes que receberam a cirurgia com microendoscopia tiveram a duração média reduzida da internação hospitalar, um nível médio mais baixo de isoenzima do tipo muscular da creatina fosfoquinase, uma pontuação na escala visual analógica mais baixa para dor nas costas em 1 ano e uma taxa de recuperação mais rápida.	Embora a descompressão por microendoscopia exija mais tempo operacional do que um método convencional, requer apenas trauma mínimo muscular e manutenção da estabilidade da coluna vertebral, além de permitir mobilização precoce. Isso reduz a permanência no hospital.
Eum et al <sup>5</sup>	2016	Série de Casos	58 pacientes com estenose lombar de nível único. Acesso biportal sendo um acesso para irrigação e vídeo endoscopia e outro para instrumentalização e microcirurgia	81% dos pacientes apresentaram ótima recuperação e redução na escala visual analógica de dor. A descompressão teve sucesso em 100% dos casos.	O procedimento relatado é minimamente invasivo e a endoscopia biportal percutânea é muito semelhante à cirurgia espinhal microscópica, permitindo uma boa visualização das áreas sublaminar contralateral e foraminal medial.
Kim et al <sup>6</sup>	2016	Série de casos	48 pacientes com estenose lombar tratados por meio uniportal associado a descompressão com microendoscopia	A escala visual analógica apresentou redução significativa sendo que a descompressão foi efetiva na maioria dos casos (96% dos pacientes). Apenas 6% dos pacientes apresentaram rompimento dural.	Este estudo é considerado preliminar e apresentou uma boa melhora quanto à descompressão. No entanto, os autores sugerem análises mais rigorosas e a longo prazo para verificação da eficácia e segurança.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Considerações
Khoo et al <sup>7</sup>	2002	Ensaio clínico randomizado	50 pacientes idosos sendo 25 para acesso por microendoscopia e 25 para descompressão a campo aberto	Descompressão circunferencial eficaz foi alcançada na maioria dos pacientes. Os resultados para o grupo MEDL foram os seguintes: tempo operatório, 109 minutos por nível único; perda de sangue, 68 ml; e pós-operatório, 42 horas. Os resultados para o grupo de cirurgia aberta foram os seguintes: tempo cirúrgico, 88 minutos; perda de sangue, 193 ml; e permanência pós-operatória, 94 horas. O grupo MEDL precisou de menos drogas narcóticas após a cirurgia. No geral, 16% dos pacientes com LME relataram resolução da dor nas costas, 68% melhoraram sintomaticamente e 16% permaneceram inalterados. O resultado do grupo aberto foi muito semelhante.	A descompressão microendoscópica parece oferecer um resultado clínico de curto prazo semelhante, com uma redução significativa na perda de sangue operatória, permanência pós-operatória e uso de medicamentos. Esse menor estresse cirúrgico, diminuição do trauma tecidual e recuperação mais rápida são particularmente importantes nessa população idosa de pacientes.
Heo et al <sup>8</sup>	2018	Caso-controle	88 pacientes com estenose lombar, sendo 48 para cirurgia por vídeo endoscopia bipoportal percutânea e 40 para cirurgia por microscopia convencional	Houve redução mais efetiva de dor no grupo tratado com vídeo endoscopia em relação ao de microscopia. A escala visual analógica apresentou redução em ambos os grupos.	A abordagem de descompressão bipoportal percutânea com endoscopia é segura e eficaz no tratamento de estenose lombar.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Considerações
Li et al <sup>10</sup>	2016	Ensaio clínico randomizado	182 casos de pacientes com estenose lombar analisados após dois anos do pós-operatório empregando endoscopia associada a foraminoplastia	95 casos obtiveram sucesso na descompressão cirúrgica. A dor, avaliada na Escala Visual Analógica foi significativamente reduzida após o procedimento	O procedimento de foraminoplastia é especialmente projetado para ser uma cirurgia menos invasiva, eficaz e segura para estenose do recesso lateral lombar com / sem HD combinada
Knight et al <sup>11</sup>	2014	Ensaio clínico randomizado	112 pacientes com estenose lombar tratados com endoscopia transforaminal associada a foraminoplastia, analisados após 10 anos do procedimento cirúrgico	Os escores de dor apresentaram significativa redução e a descompressão foi um sucesso em mais da metade dos pacientes analisados	O tratamento é eficaz para descompressão de estenose lombar
Kim et al <sup>12</sup>	2011	Série de casos	5 pacientes com estenose do canal lombar operados com vídeo endoscopia por acesso contralateral e foraminoplastia	Os escores de dor apresentaram significativa redução e a descompressão foi um sucesso em todos os casos.	O sucesso do procedimento PELD depende da colocação apropriada dos instrumentos de trabalho. Uma trajetória inapropriada para a patologia é uma das principais causas do fracasso deste procedimento
Palmer et al <sup>13</sup>	2012	Ensaio clínico	17 pacientes com estenose do canal lombar tratados por cirurgia com descompressão bilateral	Houve descompressão com sucesso na maioria dos casos e redução nos escores de dor, com baixa taxa de morbidade	A descompressão bilateral minimamente invasiva e a fusão assistida por instrumentação podem ser realizadas com sucesso por via unilateral em pacientes com estenose espinhal adquirida; o procedimento pode ser realizado ambulatorialmente com tempo cirúrgico razoável, perda mínima de sangue e taxas de morbidade aceitáveis

Autor	Ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados	Considerações
Shin et al <sup>14</sup>	2018	Ensaio Clínico	30 casos consecutivos de estenose do canal lombar tratados com cirurgia por acesso transforaminal	Os escores de dor apresentaram redução significativa com alta taxa de descompressão	A descompressão endoscópica transforaminal sob anestesia local pode ser um método de tratamento eficaz para o grupo selecionado de pacientes com estenose espinhal

Fonte: Autores (2020).

## DISCUSSÃO

A estenose do canal lombar como sabido pode ocorrer como parte de um processo generalizado de doença e envolve várias áreas do canal e vários níveis ou, inversamente, podem ser localizados ou segmentados<sup>15</sup>, todos os estudos analisados demonstram a importância da abordagem cirúrgica nos casos refratários ao tratamento conservador e fisioterápico como a única alternativa para uma melhora clínica satisfatória.

Os principais sinais e sintomas incluem radiculopatia dolorosa associada a déficits neurológicos que podem afetar, de forma significativa, a movimentação de membros inferiores do lado acometido. Está descrito a introdução de corticosteróides no espaço subdural porém os resultados são inconstantes e de pouco tempo de duração e no caso de sua ineficácia também é adotado o procedimento cirúrgico<sup>16</sup>.

Segundo os estudos apresentados, a descompressão lombar é a principal forma de tratamento para esta condição. A técnica vem sendo aprimorada com o passar dos anos e adição de vídeo endoscopia como auxiliar para visualização do local exato da lesão<sup>17</sup>.

A câmera pode ser inserida por acesso uniportal ou biportal. No acesso uniportal os instrumentos para manipulação e a câmera são inseridos em um mesmo local, ao passo que, no acesso biportal, os instrumentos são colocados

por um acesso e a câmera por outro<sup>18</sup>.

Kim et al<sup>6</sup> consideraram o acesso uniportal adequado e suficiente para descompressão da estenose lombar, porém ressaltam que este estudo é considerado preliminar e apesar de ter apresentado uma boa melhora quanto à descompressão sugerem análises mais rigorosas e a longo prazo para verificação da eficácia e segurança.

Já Eum et al<sup>5</sup> preferem a endoscopia biportal percutânea por considerá-la muito semelhante à cirurgia espinhal microscópica, permitindo uma boa visualização das áreas sublaminaar contralateral e foraminal medial, acreditam ser uma abordagem mais adequada nos casos de compressão grave o que foi reforçado por Heo et al<sup>9</sup> que consideraram um tratamento seguro e eficaz, com grandes vantagens sobre o tratamento aberto.

Finalmente Shin et al<sup>14</sup> ressaltam que a descompressão endoscópica transforaminal pode ser feita ambulatorialmente sob anestesia local e que pode ser um método de tratamento eficaz e de baixo custo para o grupo selecionado de pacientes com estenose do canal lombar.

## CONCLUSÃO

A descompressão cirúrgica vídeo endoscópica melhora os escores de dor e incapacidade funcional na estenose do canal lombar, é uma técnica segura e deve ser incorporada ao arsenal técnico do cirurgião de coluna.

## REFERÊNCIAS

1. Brandt, R. A., & Wajchenberg, M. (2008). Estenose do canal vertebral cervical e lombar. *Einstein*, 6(Supl 1), S29-32.
2. Alvarenga, M. A. M., Vargas, A. A. R., de Lima, M. S. X., & Kaleff, P. R. (2014). Descrição da técnica cirúrgica minimamente invasiva vídeo totalmente endoscópica interlaminaar para tratamento de hérnia de disco lombar. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery*, 33(03), 202-206.
3. Nomura K, Yoshida M. Microendoscopic decompression surgery for lumbar spinal canal stenosis via the paramedian approach: preliminary results. *Global Spine J*. 2012;2:87-94.
4. Yagi M, et al. Postoperative outcome after modified unilateral-approach microendoscopic midline decompression for degenerative spinal stenosis. *Journal of neurosurgery. Spine*, 2009, 10(4), 293-299.
5. Eum, J. H., Heo, D. H., Son, S. K., & Park, C. K. (2016). Percutaneous biportal endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis: a technical note and preliminary clinical results. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 24(4), 602-607.
6. Kim, H. S., Paudel, B., Jang, J. S., Oh, S. H., Lee, S., Park, J. E., & Jang, I. T. (2017). Percutaneous full endoscopic bilateral lumbar decompression of spinal stenosis through uniportal-contralateral approach: techniques and preliminary results. *World neurosurgery*, 103, 201-209.
7. Khoo, L. T., & Fessler, R. G. (2002). Microendoscopic decompressive laminotomy for the treatment of lumbar stenosis. *Neurosurgery*, 51(suppl\_2), S2-146.
8. Heo, D. H., Quillo-Olvera, J., & Park, C. K. (2018). Can Percutaneous Biportal Endoscopic Surgery Achieve Enough Canal Decompression for Degenerative Lumbar Stenosis? Prospective Case-Control Study. *World neurosurgery*, 120, e684-e689.
9. Heo, D. H., Lee, D. C., & Park, C. K. (2019). Comparative analysis of three types of minimally invasive decompressive surgery for lumbar central stenosis: biportal endoscopy, uniportal endoscopy, and microsurgery. *Neurosurgical focus*, 46(5), E9.
10. Ahn, Y. (2014). Percutaneous endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis. *Expert Review of Medical Devices*, 11(6), 605-616.
11. Knight, M. T., Jago, I., Norris, C., Midwinter, L., & Boynes, C. (2014). Transforaminal endoscopic lumbar decompression & foraminoplasty: a 10 year prospective survivability outcome study of the treatment of foraminal stenosis and failed back surgery. *International journal of spine surgery*, 8.
12. Kim, J. S., Choi, G., & Lee, S. H. (2011). Percutaneous endoscopic lumbar discectomy via contralateral approach: a technical case report. *Spine*, 36(17), E1173-E1178.
13. Palmer, S., Turner, R., & Palmer, R. (2012). Bilateral decompression of lumbar spinal stenosis involving a unilateral approach with microscope and tubular retractor system. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 97(2), 213-217.
14. Shin, S. H., Bae, J. S., Lee, S. H., Keum, H. J., Kim, H. J., & Jang, W. S. (2018). Transforaminal endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis: A novel surgical technique and clinical outcomes. *World neurosurgery*, 114, e873-e882.
15. Arbit, E., & Pannullo, S. (2001). Lumbar stenosis: a clinical review. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 384, 137-143.
16. Farshad, M., Sutter, R., & Hoch, A. (2018). Severity of foraminal lumbar stenosis and the relation to clinical symptoms and response to periradicular infiltration-introduction of the “melting sign”. *The Spine Journal*, 18(2), 294-299.
17. Ahn, Y. (2014). Percutaneous endoscopic decompression for lumbar spinal stenosis. *Expert Review of Medical Devices*, 11(6), 605-616.
18. Ulrich, N. H., Burgstaller, J. M., Held, U., Winklhofer, S., Farshad, M., Pichierri, G., ... & Porchet, F. (2017). The Influence of Single-Level vs Multilevel Decompression on the Outcome in Multisegmental Lumbar Spinal Stenosis: Analysis of the Lumbar Spinal Outcome Study (LSOS) Data - A Swiss Prospective Multicenter Cohort Study. *The Spine Journal*, 17(10), S164.

# Desmame da Ventilação Mecânica Prolongada: Uma Revisão da Literatura

Lívia Pereira De Lima<sup>1</sup>, Bruno Medeiros Guio<sup>2</sup>, Vívian Pinto de Almeida<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A ventilação mecânica é o suporte dado ao sistema respiratório em diversas situações clínicas, podendo substituir total ou parcialmente a ventilação espontânea do paciente. Sua principal indicação é na insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada. Alguns pacientes evoluem com dificuldades no processo de desmame necessitando de ventilação mecânica prolongada, definida como a necessidade de permanecer em via aérea artificial em um período maior do que 96 horas até 21 dias ou mais, o que leva a um maior tempo de permanência na UTI, aumento dos gastos hospitalares e a mortalidade. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura a fim de identificar os fatores que influenciam o processo de descontinuação da ventilação mecânica prolongada e a melhor técnica para alcançar o sucesso do desmame. **Metodologia:** Foram selecionados os artigos publicados nos últimos oito anos, nos idiomas português e inglês, e com nível de evidência até 2C na escala Oxford. Os estudos realizados em neonatos e crianças, e também aqueles que abordassem o desmame simples e difícil, não foram considerados para esta revisão. **Resultados e Discussão:** No total foram analisados 17 artigos. Sete estudos investigaram os fatores que se relacionam com a falha do desmame da VMP, e outros seis que compararam técnicas que são utilizadas neste procedimento. Além disso, um artigo investigou a atuação do fisioterapeuta durante a descontinuação da ventilação artificial e três revelaram o desfecho pós desmame. **Conclusão:** A hipercapnia, a disfunção diafragmática e a pneumonia, são os principais fatores apontados como preditores de falha de desmame da ventilação mecânica prolongada, e ainda há muita controvérsia quanto à melhor técnica a ser utilizada nesse processo. Mas, o treinamento muscular inspiratório e um programa de fisioterapia parecem aumentar a taxa de sucesso no processo de descontinuação da ventilação artificial. Contudo, os pacientes dependentes de ventilação mecânica por mais de 21 dias e ainda aqueles que são portadores de múltiplas comorbidades apresentam uma maior taxa de mortalidade pós- alta hospitalar.

**Palavras-chave:** desmame, ventilação e prolongada.

## Weaning from Prolonged Mechanical Ventilation: A Literature Review

### ABSTRACT

**Introduction:** mechanical ventilation is the support given to the respiratory system in various clinical situations, which may partially or fully replace the patient's spontaneous ventilation. Its main indication is in acute or chronic respiratory failure. Some patients develop difficulty in weaning process requiring

### Correspondência

Vívian Pinto de Almeida  
Rua Mariz e Barros, 821/201,  
bloco 1  
20270-004 - Tijuca/RJ  
Brasil  
E-mail: vivipinto84@gmail.com

<sup>1</sup>Fisioterapeuta do Serviço de Fisioterapia do Hospital Universitário Antônio Pedro - (HUAP/EBSERH). <sup>2</sup>Fisioterapeutas do Serviço de Fisioterapia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle/EBSERH.

prolonged mechanical ventilation, defined as the need to stay in artificial airway in a period greater than 96 hours until 21 days or more, which leads to a longer stay in the ICU, increased hospital spending and mortality. **Objective:** conduct a literature review to identify the factors that influence the process of discontinuation of prolonged mechanical ventilation and the best technique to achieve the success of weaning. **Methodology:** selected articles published in the past eight years, in Portuguese and English languages, and with level 2C evidence in Oxford scale. Studies in newborns, children, and those who approached the simple and difficult weaning, were not considered for this review. **Results and discussion:** in total 17 articles were analyzed. Seven studies have investigated the factors that relate to the failure of weaning the VMP, and six others who compared techniques that are used in this procedure. In addition, an article investigating the role of the physiotherapist for the discontinuation of artificial ventilation and three revealed the post weaning outcome. **Conclusion:** the hypercapnia, diaphragmatic dysfunction and pneumonia, are the main factors cited as predictors of weaning failure from prolonged mechanical ventilation, and there's still a lot of controversy as to the best technique to be used in this process. But, the inspiratory muscle training and a program of physical therapy seem to increase the success rate in the process of discontinuing artificial ventilation. However, some patients dependent on mechanical ventilation for more than 21 days and even those who are carriers of multiple Comorbidities present a higher rate of post discharge mortality.

**Keywords:** weaning, and prolonged ventilation.

## INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica (VM) é o suporte dado ao sistema respiratório em diversas situações clínicas, podendo substituir total ou parcialmente a ventilação espontânea do paciente. Esta passará a ser realizada por um ventilador mecânico, seja de forma não invasiva, através de uma interface externa (máscara facial), ou de forma invasiva, através de um tubo orotraqueal (TOT) ou cânula de traqueostomia (TQT). Sua principal indicação é na insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada e o seu objetivo mais importante é proporcionar melhora da troca gasosa e diminuição do trabalho respiratório<sup>1</sup>.

Nos hospitais públicos do Brasil, até o terceiro trimestre de 2018, o suporte ventilatório invasivo foi usado em 45,68% das internações. Já em unidades privadas, no mesmo período, verificamos um menor percentual da utilização da VM, cerca de 18,19% (Figura 1). A taxa de mortalidade em unidade de terapia intensiva (UTI) de hospitais públicos, ficou em torno de 31,91%, e a das UTI privadas, cerca de 9,32%.

Cerca de 70% dos pacientes internados na UTI, que iniciam o desmame da VM, são extubados com sucesso. No entanto, outros evoluem com dificuldades nesse processo<sup>2</sup>. Estudos estimam que de 3-7% dos pacientes em VM necessitam de ventilação mecânica prolongada (VMP), definida como a necessidade de permanecer em via aérea artificial em um período maior do que 96 horas até 21 dias ou mais. Quanto maior a duração da assistência ventilatória invasiva, maior será o tempo de permanência na UTI, os gastos hospitalares e a mortalidade<sup>3</sup>.

O desmame é definido como o processo de transição da ventilação artificial para a espon-

tânea, nos pacientes ventilados mecanicamente de forma invasiva, por mais de 24 horas. Esse processo representa 40-50% do tempo total da duração da ventilação artificial<sup>4,5,6,7</sup> e deve ser iniciado logo que possível, após rigorosa avaliação clínica do paciente<sup>2</sup>. Boles (2007) estabelece que os pacientes que atendam certos critérios devam ser considerados aptos para o desmame, e a partir de então, serão classificados em 3 grupos, desmame simples, difícil ou prolongado, de acordo com a dificuldade e a duração do processo de desmame (Quadro 1). Essa classificação foi descrita por Brochard, em 2005, e define que, no grupo de desmame simples se enquadram os indivíduos que obtiveram sucesso no teste de respiração espontânea (TRE) e logo foram extubados<sup>8</sup>. Já o desmame difícil é representado por aqueles que falharam no primeiro TRE e requerem até três TRE ou até sete dias após o primeiro TRE para alcançar o sucesso do desmame. E por fim, classificou como desmame prolongado, os pacientes que necessitam de mais de três TRE ou mais de sete dias de desmame após o primeiro TRE.

Dentre os pacientes que se encontram em processo de descontinuação da via aérea artificial, cerca de 15-20% são classificados como desmame prolongado e apresentam uma maior taxa de mortalidade quando comparados com as outras categorias de desmame. Isto se justifica pelo fato que essa população geralmente é heterogênea, apresentando maior gravidade e comorbidades, o que leva principalmente a um desequilíbrio entre a demanda e a capacidade ventilatória, indicando a existência de fraqueza dos músculos respiratórios. Sendo assim, o TRE é parte essencial do processo de desmame, pois além de ser uma ferramenta de diagnóstico ele ajuda no recondicionamento dos músculos respiratórios<sup>9</sup>.

**Quadro 1.** Critérios considerados para o início do desmame

AVALIAÇÃO CLÍNICA	MEDIDAS OBJETIVAS
Tosse eficaz	- Estabilidade Clínica: estabilidade cardiovascular (FC ≤ 140 bpm; PAS 90-160 mmHg; nenhuma ou mínima droga vaso-pressora) - Estabilidade metabólica
Ausência de secreção traqueobrônquica excessiva	Oxigenação adequada: SaO <sub>2</sub> > 90% com FiO <sub>2</sub> ≤ 0,4 (ou PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥ 150 mmHg); PEEP ≤ 8 cmH <sub>2</sub> O
Resolução da fase aguda da doença que levou o paciente à intubação	Função pulmonar adequada: FR ≤ 35 irpm; PImáx ≤ - 20/- 25 cmH <sub>2</sub> O; VC > 5 ml/kg CV > 10 mL/Kg; FR/VC < 105; Acidose respiratória não significativa. Nível de consciência adequado

Boles, 2007: FC: Frequência cardíaca; PAS: Pressão arterial sistólica; SaO<sub>2</sub>: Saturação arterial de Oxigênio; FiO<sub>2</sub>: Fração inspirada de oxigênio; PaO<sub>2</sub>: Pressão arterial de oxigênio; PEEP: Pressão expiratória positiva final; FR: Frequência respiratória; PImáx: Pressão inspiratória máxima; VC: Volume corrente; CV: Capacidade vital.

A falha no desmame, que resulta em ventilação prolongada, é prejudicial para o indivíduo, pois está associado ao aumento do risco de fraqueza muscular respiratória, miopatia do doente crítico, infecção nosocomial e trauma das vias aéreas<sup>10</sup>. Sendo assim, a utilização do TRE é importante para avaliar o efeito da descontinuação da ventila-

ção mecânica<sup>11,12</sup>. Os critérios que representam a falha no teste e consequentemente contra-indicam a extubação estão expostos no quadro 2. A sua duração pode variar de 30 minutos a duas horas nos desmames simples, e em desmames prolongados preconiza-se que ocorra o aumento gradual dos períodos do teste<sup>11,13,14</sup>.

**Quadro 2.** Critérios de falha no teste de respiração espontânea

AVALIAÇÃO CLÍNICA E ÍNDICES SUBJETIVOS	MEDIDAS OBJETIVAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agitação e ansiedade</li> <li>• Depressão mental</li> <li>• Sudorese</li> <li>• Cianose</li> <li>• Evidência de ↑ esforço</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PaO<sub>2</sub> ≤ 50-60 mmHg com FiO<sub>2</sub> ≥ 0.5 ou SaO<sub>2</sub> &lt; 90%</li> <li>• PaCO<sub>2</sub> &gt; 50 mmHg ou ↑ PaCO<sub>2</sub> &gt; 8 mmHg</li> <li>• pH &lt; 7,32 ou ↓ pH ≥ 0,07 unidades</li> <li>• FR/VC &gt; 105</li> <li>• FR &gt; 35 irpm ou aumento ≥ 50%</li> <li>• FC &gt; 140 bpm ou aumento ≥ 20%</li> <li>• PAS &gt; 180 mmHg ou ↑ ≥ 20%</li> <li>• PAS &lt; 90 mmHg</li> <li>• Arritmia cardíaca</li> </ul>

Boles, 2007: FC: Frequência cardíaca; PAS: Pressão arterial Sistólica; SaO<sub>2</sub>: Saturação arterial de Oxigênio; FiO<sub>2</sub>: Fração inspirada de oxigênio; PaO<sub>2</sub>: Pressão arterial de oxigênio; FR: Frequência respiratória; VC: Volume corrente.

O TRE pode ser executado de várias maneiras, entre elas estão Teste de Tubo T, Pressão de Suporte (PS) de baixo nível, Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) e Compensação Automática do Tubo (ATC). No método Tubo T, o paciente é desconectado da ventilação artificial e ventila espontaneamente através de uma peça em forma de “T” com oxigênio suplementar. Já na técnica PS, o paciente permanece conectado ao VM em modo espontâneo com pressão de suporte entre 5 - 8 cm H<sub>2</sub>O. O CPAP é feito com PEEP em 5 cm H<sub>2</sub>O e sem pressão de suporte; e no ATC há um ajuste automático da pressão inspiratória devido à resistência ofertada pelo tubo orotraqueal<sup>2,15</sup>. A literatura é muito controversa com relação à melhor técnica de TRE, mas dentre os métodos citados acima, o teste de tubo T e pressão de suporte de baixo nível (PS) são os mais utilizados<sup>11,16,17</sup>.

Diante das informações expostas, está claro que o desmame prolongado está associado a um amplo espectro de complicações, levando a danos precoces e tardios nas vias aéreas. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura sobre os fatores que predizem a falha deste tipo de desmame e as melhores técnicas para a realização de tal procedimento, a fim de encurtar o tempo gasto no processo de desconti-

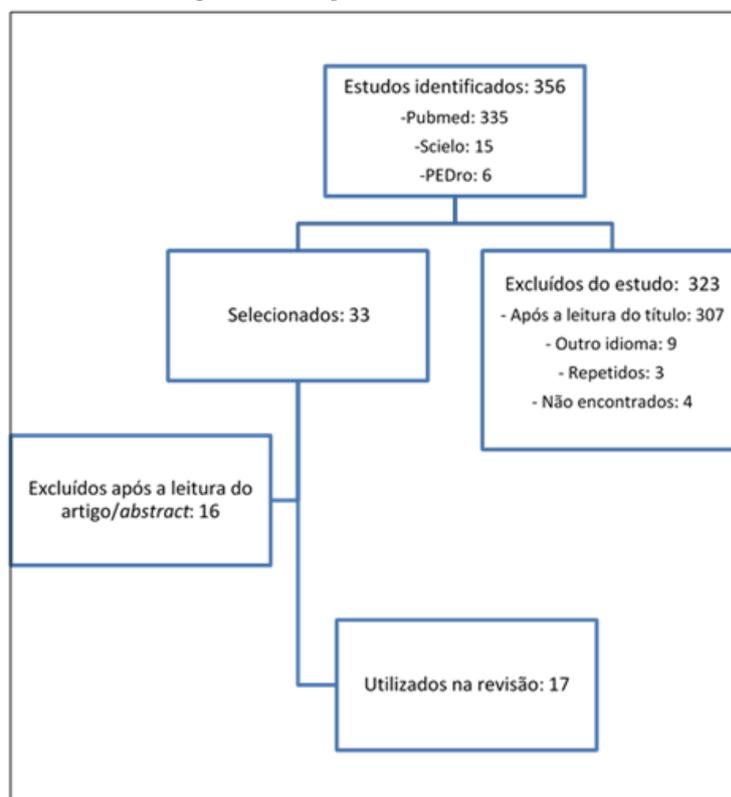
nuação da VM.

### METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, na qual foi realizada busca de artigos nas bases de dados PUBMED, PHYSIOTHERAPY EVIDENCE DATA BASE (PEDro) e *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) utilizando os seguintes descritores: desmame, ventilação e prolongada e suas respectivas traduções para o inglês, weaning, ventilation e prolonged. Foram selecionados os artigos publicados nos últimos oito anos (2010 até 2018), nos idiomas português e inglês, e com nível de evidência até 2C na escala Oxford. Foram excluídos os estudos realizados em neonatos e crianças, e também aqueles que abordassem o desmame simples e difícil.

Ao realizar a busca, foram identificados um total de 356 artigos. Após a leitura do título e baseado nos critérios de exclusão citados acima, 307 estudos foram excluídos, 9 eram de outros idiomas (Alemão, Espanhol), 3 eram repetidos e 4 artigos não foram encontrados em suas versões completas. Sendo assim, 33 foram selecionados para a revisão e após a leitura do abstract, 16 foram excluídos. Por fim, 17 foram utilizados nesta revisão. Os detalhes da pesquisa estão expostos na figura 1.

**Figura1.** Fluxograma da seleção de estudos



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta revisão teve como objetivo principal identificar os fatores que influenciam o processo de descontinuação da VMP e a melhor técnica para alcançar o sucesso do desmame. No entanto, com a análise dos artigos selecionados foi possível investigar outras variáveis relacionadas ao tema, como por exemplo, a contribuição da fisioterapia durante esse processo e também o desfecho pós desmame.

No quadro 3 encontram-se, de forma resumida, os principais resultados de cada artigo utilizado nesta revisão. Assim, foram identificados sete estudos que investigaram os fatores que se relacionam com a falha do desmame da VMP, e outros seis que compararam técnicas que são utilizadas neste procedimento. Por fim, um artigo investigou a atuação do fisioterapeuta durante a descontinuação da ventilação artificial e três revelaram o desfecho pós desmame.

**Quadro 3.** Resumo dos artigos analisados na revisão sistemática

Autor	Título	Ano de Publicação	Tipo de estudo	Nível de Evidência (Oxford)	Principais resultados
Annia F Schreiber, Piero Ceriana	<i>Physiotherapy and Weaning from Prolonged Mechanical Ventilation</i>	2018	Retrospectivo	2C	Apóia a inclusão da fisioterapia no manejo dos pacientes em VM prolongada e descreve fatores preditivos para o sucesso do desmame
Magnetet al.	<i>Clinical evidence for respiratory insufficiency type II predicts weaning failure in long-term ventilated, tracheostomized patients: a retrospective analysis</i>	2018	Retrospectivo	2C	A insuficiência respiratória tipo II é um preditor de falha de desmame
Hommelsheimet al.	<i>Predictors of Outcomes in Patients with Prolonged Weaning with Focus on Respiratory Tract Pathogens and Infection</i>	2018	Retrospectivo	2C	A pneumonia indicou falha pra alcançar a ventilação espontânea
Chung-Shu Lee et al.	<i>Hypercapnic Ventilatory Response in the Weaning of Patients with Prolonged Mechanical Ventilation</i>	2017	Ensaio Clínico	1C	Os pacientes que falharam no desmame apresentaram uma resposta ventilatória hipercápnica mais baixa
Bickenbacker al.	<i>Electrical impedance tomography for predicting failure of spontaneous breathing trials in patients with prolonged weaning</i>	2017	Observacional	2C	A TIE é uma ferramenta segura e pode ser utilizada para monitorizar os pacientes em TRE
Z. Zhaoet al.	<i>Spontaneous breathing trials after prolonged mechanical ventilation monitored by electrical impedance tomography: an observational study</i>	2017	Observacional	2C	A TIE é capaz de monitorizar os pacientes em TRE e os padrões de distribuição de ventilação regional foram associados com resultados do desmame
Rojek-Jarmula et al.	<i>APACHE II score cannot predict successful weaning from prolonged mechanical ventilation</i>	2017	Retrospectivo	2C	APACHE II não pode prever o desfecho do desmame
Volpe et al.	<i>Influence of inspiratory muscle training on weaning patients from mechanical ventilation</i>	2016	Revisão sistemática	1A	TMI ↑ força muscular e a taxa de sucesso de desmame

Autor	Título	Ano de Publicação	Tipo de estudo	Nível de Evidência (Oxford)	Principais resultados
Kuo et al.	<i>A randomized clinical trial of neurally adjusted ventilatory assist versus conventional weaning mode in patients with COPD and prolonged mechanical ventilation</i>	2016	Ensaio clínico randomizado	1B	Não houve diferença significativa entre o TRE e o modo NAVA para o desmame dos pacientes com DPOC
Hill, Fowler, Burns, et al.	<i>Long-Term Outcomes and Health Care Utilization after Prolonged Mechanical Ventilation</i>	2016	Coorte	2B	Pacientes submetidos à VM por mais de 21 dias têm alta taxa de mortalidade pós-alta
Shin et al.	<i>Clinical factors associated with weaning failure in patients requiring prolonged mechanical ventilation</i>	2016	Retrospectivo	2C	Pacientes admitidos na UTI por causas respiratórias, assim como aqueles com SOFA elevado no 21º de VM, apresentam maior taxa de insucesso do desmame
Zhihua Lu, Qiu-ping XU, Yuehua Yuan, Ge Zhang	<i>Diaphragmatic Dysfunction Is Characterized by Increased Duration of Mechanical Ventilation in Subjects with Prolonged Weaning</i>	2016	Prospectivo observacional	2C	A disfunção diafragmática parece ser comum nos pacientes em desmame prolongado
J. Sancho et al.	<i>Noninvasive ventilation during the weaning process in chronically critically ill patients</i>	2016	Prospectivo Multicêntrico	2C	VNI pode ser útil no desmame dos pacientes crônicos e hipercápnicos
Giorgio R. Sansone et al.	<i>Relationship of the Duration of Ventilator Support to Successful Weaning and Other Clinical Outcomes in 437 Prolonged Mechanical Ventilation Patients</i>	2016	Coorte retrospectiva	2C	O tempo de VM não afeta o sucesso de desmame
Muzaffar SN et al.	<i>Preditores, padrão de desmame e desfecho em longo prazo de pacientes com ventilação mecânica prolongada em unidade de terapia intensiva no norte da Índia</i>	2017	Prospectivo Observacional	2C	Mais de um quarto dos pacientes internados na UTI necessita de ventilação mecânica prolongada. Os desmames foram bem-sucedido em dois terços dos pacientes, e a maioria deles sobreviveu até o acompanhamento após 12 meses
Jubran A. et al.	<i>Effect of Pressure Support vs Unassisted Breathing Through a Tracheostomy Collar on Weaning Duration in Patients Requiring Prolonged Mechanical Ventilation</i>	2013	Randomizado	2B	O tempo de desmame em ventilação não assistida foi menor quando comparado ao método PSV

Autor	Título	Ano de Publicação	Tipo de estudo	Nível de Evidência (Oxford)	Principais resultados
Mamary et al.	<i>Survival in Patients Receiving Prolonged Ventilation: Factors That Influence Outcome</i>	2011	Prospectivo	2C	Os pacientes que recebem ventilação prolongada são hipoalbuminêmicos, anêmicos e apresentam múltiplas comorbidades, e esses fatores afetam a sobrevivência

Legenda: TIE - tomografia por impedância elétrica; TRE - teste de respiração espontânea; TMI - treinamento muscular inspiratório; VNI - ventilação não invasiva, NAVA - assistência ventilatória ajustada neuralmente; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; SOFA - escore de disfunção de órgãos; APACHEII - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; VM - ventilação mecânica; VNI - ventilação não invasiva; UTI - unidade de terapia intensiva; PSV - ventilação com pressão de suporte.

### Fatores correlacionados à falha de desmame da VMP

Dentre os estudos que investigaram os fatores que predizem a falha do processo de desmame da VMP, cinco deles identificaram a hiper-capnia, a pneumonia, a disfunção diafragmática, anemia e múltiplas comorbidades como os principais causadores da falha do desmame<sup>7,18,19,20,21,22</sup>. Apenas dois artigos, um que investigou o APACHE II<sup>22</sup> e outro o tempo de VM<sup>23</sup>, não associaram esses fatores como possíveis interferências no desfecho do processo de descontinuação da VMP.

Dois estudos correlacionaram a hiper-capnia como sendo um preditor de falha de desmame da VMP. No recente estudo retrospectivo de Magnet (2018), os sujeitos que apresentaram uma maior concentração de CO<sub>2</sub> na gasometria arterial (PaCO<sub>2</sub>) após o primeiro TRE demoraram a alcançar o sucesso de desmame<sup>21</sup>. Tal resultado retifica os achados descritos por Chung-Shu Lee, que concluiu que os pacientes em VMP que falharam no desmame, tiveram uma resposta ventilatória hipercápnica mais baixa, indicando que a falha no TRE ocorreu devido à baixa estimulação do centro respiratório pelo CO<sub>2</sub>, reduzindo assim a resposta ventilatória hipercápnica, e conseqüentemente a hipoventilação. Ressaltou ainda que a idade e a fraqueza muscular induzida pela VM pode contribuir para este fato<sup>20</sup>.

Somente um artigo investigou a influência da disfunção diafragmática no tempo de desmame. Zhuhua e cols utilizou a ultrassonografia, durante o TRE, para avaliar o diafragma de 41 pacientes classificados como desmame prolongado e concluiu que tal condição é um importante

determinante no processo de desmame, de modo que os indivíduos diagnosticados com disfunção diafragmática levam mais tempo para serem liberados da via aérea artificial<sup>19</sup>.

Outro fator que tem um grande impacto na duração de desmame é a infecção respiratória, investigada no estudo de Hommelsheim, que sugeriu que os pacientes que apresentam pneumonia devem ser considerados como risco para desmame prolongado<sup>22</sup>. Tal condição se deve ao fato que esses indivíduos desenvolvem uma inflamação persistente e síndrome de catabolismo. Sendo assim, o autor verificou que a pneumonia não foi um preditivo para mortalidade, mas previu a falha no TRE.

O estudo retrospectivo de Shin avaliou, no 21º dia de VM, a gravidade da doença e a disfunção orgânica através dos respectivos escores, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), e verificou que o alto escore do APACHE e SOFA está associado à falha do desmame. Ressalta ainda, que o escore de disfunção orgânica também se correlaciona com a mortalidade.<sup>18</sup>

Apesar do exposto acima, Rojek-Ojek-Jarmula concluiu que APACHE II não pode prever o resultado do desmame em pacientes que necessitam de VMP, visto que os valores do escore não diferiram entre os pacientes que alcançaram o sucesso do desmame e aqueles que ainda necessitavam de suporte ventilatório, e também entre sujeitos com e sem traqueostomia. No entanto, o autor reconhece que o APACHE II é uma ferramenta utilizada mundialmente e cita que essa discrepância no resultado, quando comparados com outros estudos, se deve ao fato do grupo pequeno e hete-

rogêneo de pacientes investigados<sup>23</sup>.

Sansone também apresenta uma conclusão contrária ao que foi exposto nessa revisão. Em seu estudo, o autor acompanhou o desmame da VMP de 562 pacientes admitidos em um hospital de cuidado de longo prazo e concluiu que 320 (70%) desses sujeitos alcançaram o sucesso do desmame da VMP, indicando que apesar de permanecerem por muito tempo com suporte ventilatório os eles são capazes de serem desmamados e que esse tempo não deve ser levado em consideração para a tomada de decisão no processo de desmame<sup>24</sup>.

### **Técnicas utilizadas em desmame prolongado**

Em 2015, na Alemanha, foi publicado um guideline para desmame prolongado, o qual recomendava a alternância de períodos em respiração espontânea e VM controlada com o objetivo de promover o condicionamento dos músculos respiratórios e reduzir a sobrecarga dos mesmos<sup>9</sup>.

Tal sobrecarga ocorre devido à disfunção diafragmática, o que leva a uma insuflação pulmonar deficitária, tornando o pulmão heterogêneo. Diante disso, Zhao Z em seu estudo, utilizou a tomografia por impedância elétrica (TIE) com o objetivo de correlacionar a distribuição da ventilação regional durante o TRE com o desfecho do desmame e concluíram que essa ferramenta foi capaz de monitorizar a distribuição da ventilação, predizendo o sucesso da extubação.<sup>25</sup> Já em um outro estudo realizado por Bickenbache (2017), a TIE foi usada para avaliar a diminuição do volume corrente antes, durante e depois do TER em peça T e assim foi possível verificar as mudanças da distribuição da ventilação, orientando a decisão clínica de continuar ou prosseguir com o TRE<sup>26</sup>.

Kuo (2016) comparou o TRE com o modo de assistência ventilatória ajustada neuralmente (NAVA) em 33 pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), com mais de 21 dias de dependência do suporte ventilatório. Este estudo randomizado demonstrou que o NAVA melhora a interação paciente-ventilador em comparação ao modo convencional em pacientes com DPOC e destaca ainda que a mortalidade foi menor nesse grupo, embora o resultado do desmame não foi significativamente diferente<sup>27</sup>.

Outro estudo que comparou formas de TRE, desenvolvido por Jubran (2013) investigou

a duração do desmame com suporte pressórico versus respiração não-assistida através da cânula de traqueostomia em pacientes admitidos em um centro de cuidado prolongado. Os indivíduos primeiramente passaram por uma triagem: se em cinco dias em ventilação não-assistida, não apresentassem esforço, já eram considerados desmamados. Aqueles que falharam eram divididos em dois grupos, um de falha precoce (0-12 horas) e outro de falha tardia (12-120 horas) e a partir daí eram randomizados nas duas técnicas de desmame. Com isso, o autor concluiu que o tempo de desmame foi menor no grupo que foi alocado no método de desmame não assistida (13 dias) quando comparado com aqueles em ventilação com pressão de suporte (PSV) (19 dias), no entanto, a mortalidade, no 6º e 12º mês, foi equivalente entre os grupos. Por fim, foi relatado que a gravidade da doença influenciou mais no tempo de desmame do que o método aplicado, visto que o desempenho superior da ventilação não-assistida foi observado apenas no grupo de falha tardia mas não no grupo de falha precoce, uma vez que esses pacientes apresentaram menor resistência da musculatura respiratória<sup>28</sup>.

A partir do que foi discutido no parágrafo anterior, torna-se claro que o uso prolongado da VM leva a enfraquecimento dos músculos respiratórios. Sendo assim, Volpe (2016), com o intuito de avaliar a efetividade do treinamento da musculatura inspiratória (TMI), fez uma revisão da literatura, analisando somente estudos controlados e randomizados que compararam o uso do ajuste da sensibilidade da pressão do VM e o resistor de carga linear, e concluiu que o TMI, realizado principalmente com aparelhos com limiar de pressão, resulta em aumento da força muscular inspiratória (PI<sub>máx</sub>) e portanto pode ser um potencial tratamento para reduzir o tempo de desmame e aumentar a taxa de sucesso de descontinuação da VM<sup>29</sup>.

Apesar da utilização dos protocolos de desmame, de abordagens multidisciplinares e cuidados especializados, alguns pacientes permanecem dependentes do ventilador e o sucesso do desmame não consegue ser alcançado. Nesses casos, a ventilação não invasiva (VNI) pode ser uma ferramenta útil. Sancho (2016), apurou o papel da VNI durante o desmame de pacientes crônicos em VMP. Os sujeitos que participaram do estudo foram submetidos ao TRE, em PSV. A frequência

e a duração do teste eram aumentadas de acordo com a tolerância do paciente, e assim que fosse capaz de sustentar a respiração espontânea e uma ventilação adequada a cânula de TQT era ocluída. Aqueles pacientes cujo processo de desmame não pôde ser completado devido à necessidade de VM durante a noite, ou quando se mostrou impossível aumentar a duração do TRE além de 18 horas durante cinco dias consecutivos foram transferidos para VNI. Isto se deve ao fato de esses pacientes apresentarem uma maior  $\text{PaCO}_2$ . Ao final do estudo, foi possível concluir que entre os pacientes que obtiveram sucesso no desmame, 21,4% necessitaram de VNI durante o processo desmame, e a  $\text{PaCO}_2$  foi um parâmetro clínico que indicou a necessidade do seu uso, indicando que este procedimento pode ser útil, nesses casos mais complexos<sup>30</sup>.

### **Fisioterapia durante o processo de desmame da VMP**

Apenas um artigo investigou o efeito da fisioterapia durante o processo de desmame da VMP<sup>31</sup>. Esta era composta por um programa de quatro níveis de dificuldade crescente de mobilização precoce, e os achados foram os seguintes: a idade e a doença de base influenciaram na progressão do programa de fisioterapia; a força muscular aumentou em todos os sujeitos que alcançaram o sucesso do desmame quando comparados com aqueles que permaneceram em prótese ventilatória. Logo, Scheiber et al. (2018) concluíram que a fisioterapia influencia positivamente o processo de desmame da VMP, mas ressalta que tal terapia deve ser iniciada de forma precoce<sup>31</sup>, isto é, assim que a VM for instituída, corroborando os achados de Carlucci e cols. (2009) que descobriram que, quando os pacientes, classificados como desmame difícil, são submetidos a fisioterapia intensiva, a recuperação de força muscular foi a principal determinante do sucesso no desmame, fornecendo evidências indiretas de uma estreita ligação entre a fisioterapia e o desmame da ventilação mecânica<sup>32</sup>.

### **Desfecho pós desmame**

Três artigos, dentre os selecionados para esta revisão, exploraram os desfechos pós desmame<sup>3,33,34</sup>. Mamary (2011) investigou as características associadas à sobrevivência de pacientes internados em uma unidade de reabilitação ventilatória (URV) e assim, identificou que os seguintes fato-

res estão associados à falha do desmame e à maior mortalidade: presença de DPOC, maior índice de massa corporal (IMC) e maior tempo de internação na URV. No entanto, a duração da ventilação mecânica, tempo de internação pré- URV, PÍmáx ou a presença de hipercapnia na admissão na URV não foram relacionadas ao desfecho do desmame, resultando em uma taxa de sobrevivência e alta hospitalar de 81%. A mortalidade hospitalar após a admissão na URV foi de 19% e a condição clínica dos pacientes relacionadas ao óbito incluem insuficiência cardíaca congestiva, diabetes mellitus, escore alto do APACHE II, menor índice de albuminana admissão na URV, maior número de transfusões após internação e insuficiência renal aguda. Após a alta da unidade, a mortalidade no 1º e 3º ano estava associada à idade avançada, anemia, presença de DPOC, maior escore APACHE II no momento da admissão e maior número de transfusões de concentrado de hemácias<sup>33</sup>.

A necessidade de hemodiálise também foi citada no artigo de Muzaffar (2017) como fator preditivo de diminuição da chance de liberação bem sucedida da VMP<sup>34</sup>. Neste estudo, 27% dos pacientes necessitaram de VMP, sendo que o desmame bem-sucedido foi obtido em dois terços desses pacientes e a duração do processo foi de 14 dias. Dentre os indivíduos que receberam sua primeira tentativa de respiração espontânea após 21 dias consecutivos de VM, mais de metade teve liberação bem-sucedida dentro de 2 semanas após iniciá-la e a maioria teve alta diretamente para seu domicílio. No acompanhamento por 12 meses, todos, exceto um, sobreviveram.

Tais achados diferem dos resultados encontrados por Hill (2016) que concluiu que os pacientes criticamente doentes que necessitam de VM por mais de 21 dias têm alta taxa de mortalidade hospitalar e maior mortalidade pós-alta, quando comparados com os pacientes submetidos a VM por um período menor de tempo<sup>34</sup>. Tal contraste pode ser explicado devido à limitação do estudo de Muzaffar (2017) o qual foi realizado em um único centro e com um número pequeno de participantes acompanhados por um período de um ano.

### **CONCLUSÃO**

De acordo com a presente revisão da literatura podemos inferir que a hipercapnia é um preditor de falha de desmame da VMP, assim

como a disfunção diafragmática e a pneumonia são fatores responsáveis pela maior duração desse processo. Os escores APACHE e SOFA são indicadores de gravidade da doença e estão correlacionados tanto com o insucesso da descontinuação da via aérea artificial quanto com a mortalidade. Com relação às técnicas utilizadas no desmame encontramos controvérsias quanto à melhor maneira de realizar o TRE, mas, apesar disso, a TIE parece ser uma ferramenta útil na monitorização da distribuição da ventilação regional. Além disso, o modo NAVA apresentou uma melhor intera-

ção paciente-ventilador em portadores de DPOC, tendo um impacto positivo na mortalidade desses doentes. Outros procedimentos a serem considerados para aumentar a taxa de sucesso de desmame é o TMI, a VNI pós desmame e a instituição de um programa de fisioterapia com o objetivo de recuperar a força muscular.

Por fim, podemos concluir que os pacientes dependentes de VM por mais de 21 dias e ainda aqueles que são portadores de múltiplas comorbidades apresentam uma maior taxa de mortalidade pós-alta hospitalar.

## REFERÊNCIAS

- Diretrizes Brasileiras de ventilação mecânica. Tema 1: Indicação de suporte ventilatório: Não Invasivo (VNI) e invasivo (VMI), pág. 4, 2013.
- BOLES et al. Weaning from mechanical ventilation. *European respiratory journal*, v.29, n.5, p. 1033-1056, 2007. DOI:10.1183/09031936.00010206.
- Hill A.D., Fowler R. A., Burns K. E. A., et al.: Outcomes after prolonged ventilation. *Annals of the American Thoracic Society*, v. 14, n. 3, p. 355-362, Mar 2017 Copyright © 2017 by AmThoracSoc DOI: 10.1513/AnnalsATS.201610-792OC. Internet address: www.atsjournals.org.
- Esteban A, Alía I, Ibanez J, Benito S, Tobin MJ. Modes of mechanical ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest*, v. 106, p. 1188-1193, 1994.
- Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med*, v. 335, p. 1864-1869, 1996.
- Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*, v. 25, p. 567-574, 1997.
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA*, v. 287, n. 3, p. 345-5, 2002.
- Brochard L. Pressure support is the preferred weaning method. As presented at the 5th International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: Weaning from Mechanical Ventilation. Hosted by ERS, ATS, ESICM, SCCM and SRLF; Budapest, April 2005. Available at [www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id52814](http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id52814).
- Schönhofer B et al. S2k-Guideline "Prolonged Weaning". *Pneumologie*, v. 69, p.595-607, 2015. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1392809>
- Vallverdu I, Calaf N, Subirana M, Net A, Benito S, Mancebo J: Clinical characteristics, respiratory func-
- tional parameters, and outcome of a two-hour-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 158, p. 1855-1862, 1998.
- Esteban A, Alía I, gordo F, Fernández R, Solsona JF, Vallverdú I et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative group. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 156, p. 459-465, 1999.
- Macintyre NR. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*, v. 120, n.6, p. 375S-396S, 2001.
- Vitacca M, Vianello A, Colombo D, Clini E, Porta R, Bianchi L, et al. Comparison of two methods for weaning patients with chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation for more than 15 days. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v.164, n. 2, p. 225-30, 2001.
- Perren A, Domenighetti G, Mauri S, Genini F, Vizzardi N. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation: clinical outcome in patients randomized for a 30-minor 120-min trial with pressure support ventilation. *Intensive Care Medicine*, v. 28, n. 8, p. 1058-63, 2002.
- Ladeira MT, Vital FMR, Andriolo RB, Andriolo BNG, Atallah ÁN, Peccin MS. Pressure support versus T-tube for weaning from mechanical ventilation in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v.5, 2014. CD006056. DOI: 10.1002/14651858.CD006056.pub2
- Haberthür C, Mols g, Elsasser S, Bingisser R, Stocker R, guttmann J. Extubation after breathing trials with automatic tube compensation, T-tube, or pressure support ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*, v. 46, p. 973-979, 2002.
- Cohen J, Shapiro M, Grozovski E, Fox B, Lev S, Singer P. Prediction of extubation outcome: a randomized, controlled trial with automatic tube compensation vs. pressure support ventilation. *Crit Care*, v.13, 2009.

18. Shin et AL., Clinical factors associated with weaning failure in patients requiring prolonged mechanical ventilation, *Journal of Thoracic Disease*, v. 9, n. 1, p. 143-150, 2017.
19. Zhihua Lu MD, Qiuping Xu MD, Yuehua Yuan, Ge Zhang MD, Feng Guo MD, and Huiqing Ge MSc. Diaphragmatic Dysfunction Is Characterized by Increased Duration of Mechanical Ventilation in Subjects with Prolonged Weaning. *RespirCare*, v. 61, v. 10, p. 1316-1322, 2016.
20. Chung-Shu Lee, Ning-Hung Chen, Li-Pang Chuang, Chih-Hao Chang, Li-Fu Li, Shih-Wei Lin, and Hsiung-Ying Huang. Hypercapnic Ventilatory Response in the Weaning of Patients with Prolonged Mechanical Ventilation. *Canadian Respiratory Journal* Volume 2017, Article ID 7381424, 7 pages <https://doi.org/10.1155/2017/7381424>.
21. Magnet et al. Clinical evidence for respiratory insufficiency type II predicts weaning failure in long-term ventilated, tracheostomized patients: a retrospective analysis. *Journal of Intensive Care*, v. 6, p. 67, 2018. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0338-0>.
22. Hommelsheim et al., Predictors of Outcomes in Patients with Prolonged Weaning. *Respiration* 2018; DOI: 10.1159/000493430.
23. Rojek-Jarmula et al., APACHE II score cannot predict successful weaning from prolonged mechanical ventilation, *Chronic Respiratory Disease*, v. 14, n.3, p. 270-275, 2017.
24. Sansone et AL., Relationship of the Duration of Ventilator Support to Successful Weaning and Other Clinical Outcomes in 437 Prolonged Mechanical Ventilation Patients, *Journal of Intensive Care Medicine*, 2016. DOI: 10.1177/0885066615626897.
25. ZHAO Z. ET AL., Spontaneous breathing trials after prolonged mechanical ventilation monitored by electrical impedance tomography: an observational study, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2017. doi: 10.1111/aas.12959.
26. Bickenbach et al, Electrical impedance tomography for predicting failure of spontaneous breathing trials in patients with prolonged weaning, *Critical Care*, vol. 21, n.177, 2017.
27. Kuo et al., A randomized clinical trial of neurally adjusted ventilatory assist versus conventional weaning mode in patients with COPD and prolonged mechanical ventilation, *International Journal of COPD*, v. 11, p. 945-951, 2016.
28. Jubran A., et AL., Effect of Pressure Support vs Unassisted Breathing Through a Tracheostomy Collar on Weaning Duration in Patients Requiring Prolonged Mechanical Ventilation, *JAMA*, v. 309, n. 7, p. 671-677, 2013
29. VOLPE M.S., Aleixo A.A., De Almeida PRMN, Influence of inspiratory muscle training on weaning patients from mechanical ventilation: a systematic review, *Fisioter. Mov.*, Curitiba, v. 29, n. 1, p. 173-81, Jan./Mar. 2016.
30. SANCHO J. et al, Noninvasive ventilation during the weaning process in chronically critically ill patients, *ERJ Open Res*, v. 2, 2016. DOI: 10.1183/23120541.00061-2016.
31. Schreiber, Annia MD, Piero Ceriana MD, Nicolino Ambrosino MD, Alberto Malovini PhD, and Stefano Nava MD. Physiotherapy and Weaning from Prolonged Mechanical Ventilation. *Respiratory Care*. Published on September 11, 2018. DOI: 10.4187/respcare.06280.
32. Carlucci A, Ceriana P, Prinianakis G, Fanfulla F, Colombo R, Nava. S. Determinants of weaning success in patients with prolonged mechanical ventilation. *CritCare*, v. 13, 2009.
33. Mamary et al. Survival in Patients Receiving Prolonged Ventilation: Factors that Influence Outcome, *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine* v. 5, p. 17-26, 2011.
34. Muzaffar SN, Gurjar M, Baronia AK, Azim A, Mishra P, Poddar B, et al., Preditores, padrão de desmame e desfecho em longo prazo de pacientes com ventilação mecânica prolongada em unidade de terapia intensiva no norte da Índia, *RevBras Ter Intensiva*, v. 29, n. 1, p. 23-33, 2017.

# Efeito do Nível Socioeconômico na Maturação do Controle Atencional

Hellen Rose Maia Salazar<sup>1</sup>, Julio Cesar Tolentino Junior<sup>1,2</sup>, Marcela Janeiro Schmidt<sup>5</sup>, Simone Gonçalves de Assis<sup>1,4</sup>, Sergio Luis Schmidt<sup>1,3</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A atenção desempenha papel essencial para a aprendizagem e para o desempenho cognitivo. Estudos prévios demonstraram que o transtorno do déficit de atenção pode ser identificado através de medidas objetivas da variabilidade do tempo de reação (VRT). Sabe-se que o baixo nível socioeconômico (NSE) e/ou a exposição à violência afetam a capacidade de aprendizado de crianças e jovens socialmente desfavorecidos. Entretanto, os transtornos de atenção ainda não foram sistematicamente estudados nessa população. **Objetivo:** Verificar se existe associação entre a maturação da atenção e o NSE. **Método:** O Teste Computadorizado de Atenção Visual foi aplicado em 38 crianças, agrupadas em baixo e alto NS conforme o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM). A atenção sustentada foi medida através do VRT. O coeficiente de correlação de Pearson (R) foi usado para quantificar a relação entre a maturação atencional (VRT) e a idade em cada grupo. **Resultados:** Relação significativa entre idade e VTR foi observada apenas no grupo de alto-NSE (R=0.603, p =0.006), o que não aconteceu com o grupo de baixo-NSE (R=0.27, p =0.258). **Conclusão:** Foi observado desempenho compatível com atraso no desenvolvimento da atenção sustentada em crianças do grupo de baixo-NSE (IDHM=0.698) em comparação com o desempenho de seus pares do grupo de alto-NSE (IDHM=0.943).

**Palavras-chave:** atenção, variabilidade do tempo de reação, nível socioeconômico.

## Effect of socioeconomic status on the maturation of the attentional control

## ABSTRACT

**Introduction:** Attention plays an essential role in learning and cognitive development. Previous studies have demonstrated that the attention deficit disorder can be identified through objective measures of variability of reaction time (VRT) in continuous performance tests. Low socioeconomic status (SES) and exposure to violence are known to influence the learning capacity of socially disadvantaged children and young people. **Objective:** The present research sought to study the relation between maturation of attention and SES. **Method:** The Computerized Visual Attention Test was applied to 38 children, grouped into low and high-SES according to Municipal Human Development Index

## Correspondência

Hellen Rose Maia Salazar  
Programa de Pós-Graduação em  
Neurologia  
Hospital Universitário Gaffrée e  
Guinle  
Rua Mariz e Barros, 775  
20270-901 - Maracanã/RJ  
Brasil  
E-mail: hrmsalazar@hotmail.com

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Neurologia, Departamento de Neurologia, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. <sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. <sup>3</sup>Departamento de Educação e Pesquisa, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil, EBSEERH, Rio de Janeiro. <sup>4</sup>Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. <sup>5</sup>Programa de Pós-Graduação em Direito, Centro de Ciências Legais e Políticas, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil.

(MHDI). Sustained attention was accessed through the VRT. Pearson correlation coefficient (R) was used to quantify attention maturation (VRT) and age in both groups. Results: Significant relationship between age and VRT was observed in the High-SES group ( $R=0.603$ ,  $p=0.006$ ), but not in the Low-SES group ( $R=0.27$ ,  $p=0.258$ ). Conclusion: A delay in sustained attention performance was observed in children from low-SES (MHDI=0.698) in comparison to their peers from the high-SES group (MHDI=0.943).

**Keywords:** attention, variability of reaction time, social class.

## INTRODUÇÃO

Prejuízos cognitivos e distúrbios de aprendizagem têm sido descritos em crianças com nível socioeconômico (NSE) baixo<sup>1-4</sup>. O desempenho cognitivo depende principalmente da atenção. Déficits atencionais, no entanto, ainda não foram sistematicamente estudados em relação ao NSE.

A atenção é considerada como central para a cognição humana<sup>5</sup> uma vez que está diretamente envolvida em funções cognitivas superiores como memória, linguagem e funções executivas<sup>6</sup>. Desse modo, alterações no domínio atencional e na concentração podem afetar outros domínios cognitivos.

A atenção e a concentração podem ser medidas de maneira confiável através do tempo de reação (TR) em tarefas Go/No-Go, as quais costumam apresentar a vantagem de depender menos de fatores como a inteligência e o nível educacional do que testes neuropsicológicos mais complexos<sup>5</sup>. O Teste Computadorizado de Atenção Visual (TCA), um exemplo de teste Go/No-Go, tem demonstrado ser capaz de detectar alterações em transtornos psiquiátricos, incluindo o Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH)<sup>7</sup>. Além do TR e dos erros, o TCA disponibiliza a variabilidade do tempo de reação (VTR). Esta medida pode ser compreendida como a flutuação do TR durante o desempenho no teste. Menores VTRs indicam um desempenho mais estável em termos de TR. Assim como o TR, a variabilidade é considerada uma medida primordial e tem sido relacionada com variados processos atencionais, como a atenção sustentada<sup>8</sup>.

Desse modo, o desempenho atencional pode ser objetivamente mensurado através do TCA. No Brasil, o TCA é validado para uso clínico e oferece a medida dos TRs. Ainda, possui adequada especificidade e sensibilidade no diagnóstico do TDAH em crianças brasileiras, principalmente através do VTR (atenção sustentada)<sup>7</sup>. O VTR consiste em uma medida da capacidade de manter regulares os tempos de resposta a uma tarefa<sup>9</sup>.

Poucos estudos estão disponíveis sobre o efeito do NSE como um fator de risco para o TDAH. A presente pesquisa buscou estudar a influência do NSE no desenvolvimento da atenção sustentada em crianças, utilizando o TCA.

## MÉTODO

### Participantes

Os participantes (N=38) foram agrupados em baixo (n=19) e alto-NSE (n=19) de acordo com o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM). A idade variou entre 5 e 14 anos, e 58% são meninas. As crianças com baixo-NSE foram testadas em uma instituição religiosa de caridade no bairro Cidade Nova, no município de Duque de Caxias (IDHM=0,698). O bairro fica próximo a um antigo lixão de Jardim Gramacho, onde altos níveis de violência são apontados (Ver o documentário “Lixo Extraordinário”, de Vik Muniz). As crianças com alto-NSE, por sua vez, são de uma escola privada localizada no bairro Recreio dos Bandeirantes (IDHM=0,943), na cidade do Rio de Janeiro.

### Avaliação Atencional

Os participantes permaneceram sentados diante do computador de maneira que pudessem manter as mãos no teclado confortavelmente. O teste consiste em uma tarefa Go/No-Go computadorizada e tem duração de 15 minutos. É composto por 180 estímulos-alvo e 180 estímulos não-alvo. Cada estímulo foi apresentado por 250ms. Os participantes foram instruídos a pressionar a barra de espaço no teclado o mais rápido possível a cada vez que o estímulo alvo específico era exibido no monitor. O desempenho no TCA não depende do nível educacional e o teste fornece a medida do VTR<sup>10</sup>. O VTR foi estimado através do desvio padrão (DP) dos TRs individuais de acertos ao estímulo alvo.

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

A relação entre idade e VTR foi estudada por meio do coeficiente de correlação de Pearson (R) para cada grupo (baixo e alto-NSE). O nível de significância estatística foi estabelecido em 5%.

## RESULTADOS

Para todos os participantes (N=38) a idade variou entre 5 e 14 anos (Tabela 1). A maioria dos participantes foi do sexo feminino (58%). No grupo de baixo-NSE (N=19), a idade variou entre 6 e 14 anos (Média=9,26; DP=0,495; Mediana=9), e no grupo de alto-NSE (N=19), a idade variou entre 5 e 14 anos (Média =9,74; DP=0,501;

Mediana=9).

**Tabela 1.** Características demográficas dos grupos e pontuações brutas do Teste Computadorizado de Atenção Visual (TCA)

Variáveis Demográficas	Baixo-NSE (N=19)	Alto-NSE (N=19)
Idade em anos	9.26 ± 0.495 (6-14)	9.74 ± 0.501 (5-14)
Variável do TCA		
Variabilidade do tempo de reação (ms)	298,11± 129,64	261,16± 93,846

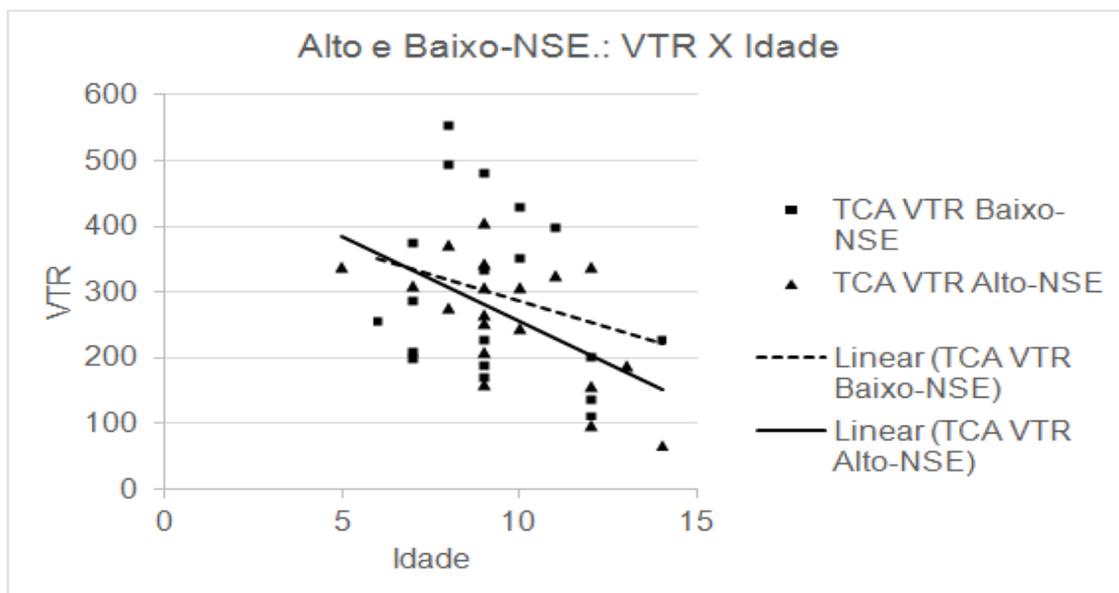
Abreviações: TCA = Teste Computadorizado de Atenção Visual; NSE = nível socioeconômico. Os valores são médias ± desvios padrão.

O modelo de regressão linear (Figura 1) mostrou relação significativa entre idade e VTR no grupo de alto-NSE ( $R=0,603$ ,  $p=0,006$ ), mas não no grupo de baixo-NSE ( $R=0,27$ ,  $p=0,258$ ).

Portanto, no grupo de alto-NSE houve

uma diminuição no VTR conforme a idade aumentou. Assim, o desempenho ficou mais estável com a idade. Em contrapartida, no grupo de baixo-NSE não foi detectada melhora significativa à medida que a idade aumenta.

**Figura 1.** Modelo de regressão linear VTR X Idade nos grupos de alto e baixo-NSE



Legenda: Note que em ambos os grupos o VTR é aproximadamente igual em idades iniciais. A maturação ocorre em taxas diferentes nos dois grupos. Abreviações: TCA = Teste Computadorizado de Atenção Visual; VTR = variabilidade do tempo de reação; NSE = nível socioeconômico.

## DISCUSSÃO

Atraso no desenvolvimento do VTR foi observado entre as crianças com baixo-NSE quando comparadas com seus pares do grupo de alto-NSE. Esta variável está associada com o subdomínio da atenção sustentada<sup>11</sup>.

Especulamos que tais prejuízos possam estar associados com um possível atraso no desenvolvimento de regiões cerebrais pré-frontais. Tal hipótese é apoiada por estudos que relatam alterações nas áreas pré-frontais em crianças que cresceram em ambientes de baixo-NSE<sup>12</sup>. Além disso, o VTR também tem sido associado ao cor-

tex pré-frontal<sup>13,14</sup>.

O significado clínico e psicológico do VTR aumentado não pôde ser testado no presente estudo. No entanto, pesquisas anteriores demonstraram que o VTR está relacionado com diferentes condições psicológicas e somáticas. Primeiramente, sabe-se que a variabilidade tende a melhorar com o aumento da idade<sup>15</sup>. É importante ressaltar que a maior variabilidade, tanto em participantes jovens quanto em pessoas mais velhas, está relacionada a um pior funcionamento cognitivo em domínios como a memória, inteligência e velocidade de processamento da informação<sup>15</sup>. Isso

demonstra claramente a importância do funcionamento atencional básico e, nesse caso, do VTR, para as funções cognitivas superiores, incluindo a memória e as funções executivas.

Os resultados encontrados sugerem um pior desenvolvimento da capacidade de concentração entre o grupo de baixo-NSE. Isso pode contribuir com o aumento do risco de TDAH entre indivíduos socioeconomicamente desfavorecidos. Maiores investigações são necessárias para avaliar outros parâmetros do TCA.

## REFERÊNCIAS

1. Brandes-Aitken A, Braren S, Swingler M, Voegtline K, Blair C. Sustained attention in infancy: A foundation for the development of multiple aspects of self-regulation for children in poverty. *J Exp Child Psychol.* 2019;184:192-209.
2. Clearfield MW, Jedd KE. The effects of socio-economic status on infant attention. *Infant Child Dev.* 2013;22:53-67.
3. Tremolada M, Taverna L, Bonichini S. Which factors influence attentional functions? Attention assessed by KITAP in 105 6-to-10-year-old children. *Behav Sci.* 2019;9(1).
4. Hart H, Lim L, Mehta MA, Chatzieffraimidou A, Curtis C, Xu X, et al. Reduced functional connectivity of fronto-parietal sustained attention networks in severe childhood abuse. *PLoS One.* 2017;12(11):1-17.
5. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment.* Vol. 4th ed. Oxford University Press; 2004. 2004 p.
6. Mackie MA, Van Dam NT, Fan J. Cognitive control and attentional functions. *Brain Cogn.* 2013;82(3):301-12.
7. Simões EN, Carvalho ALN, Schmidt SL. What does handedness reveal about ADHD? An analysis based on CPT performance. *Res Dev Disabil.* 2017;65:46-56.
8. Simões EN, Padilla CS, Bezerra MS, Schmidt SL. Analysis of attention subdomains in obstructive sleep apnea patients. *Front Psychiatry.* 2018;9(435):1-8.
9. Flehmig HC, Steinborn M, Langner R, Scholz A, Westhoff K. Response time variability in serial choice RT tasks. *Psychol Sci.* 2007;49(2):132-49.
10. Schmidt SL, Manhães LC. *Teste computadorizado de atenção visual.* Rio de Janeiro: Neuropsicologia Cognitiva; 2004.
11. Schmidt SL, Simões E do N, Novais Carvalho AL. Association between auditory and visual continuous performance tests in students with ADHD. *J Atten Disord.* 2019;23(6):635-40.
12. Ursache A, Noble KG. Socioeconomic status, white matter, and executive function in children. *Brain Behav.* 2016;6(10):1-13.
13. Albaugh MD, Orr C, Chaarani B, Althoff RR, Allgaier N, D'Alberto N, et al. Inattention and reaction time variability are linked to ventromedial prefrontal volume in adolescents. *Biol Psychiatry.* 2017;82(9):660-8.
14. Mitko A, Rothlein D, Poole V, Robinson M, McGlinchey R, DeGutis J, et al. Individual differences in sustained attention are associated with cortical thickness. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(11):3243-53.
15. Hultsch DF, MacDonald SWS, Dixon RA. Variability in reaction time performance of younger and older adults. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci.* 2002;57(2):101-15.

## CONCLUSÃO

Crianças e jovens com baixo-NSE exibem um atraso significativo no desenvolvimento do subdomínio da atenção sustentada quando comparadas com seus pares do grupo de alto-NSE. Tais achados indicam que políticas públicas em regiões socioeconomicamente desfavorecidas do país devem tomar orientações cientificamente fundamentadas em relação às necessidades especiais dessa população dentro do sistema de educação fundamental.

# Efeitos da Utilização de Probióticos sobre os Níveis de Proteína C Reativa em Indivíduos HIV/AIDS em Terapia Antirretroviral Regular

Ana Carolina Alvim Hudson Cadinha<sup>1</sup>, Glória Regina Mesquita da Silveira<sup>2</sup>

## RESUMO

A infecção por HIV/AIDS vem sendo considerada uma pandemia global e novos avanços no tratamento antirretroviral (TARV) vem emergindo. Sabe-se que a infecção pelo HIV pode levar à translocação microbiana e inflamação, logo alternativas terapêuticas que envolvam a modulação do microbioma intestinal surgem como potenciais estratégias na patogênese do vírus. O presente trabalho objetivou investigar os efeitos da utilização de probióticos na condição inflamatória em indivíduos HIV/Aids em tratamento regular de antirretrovirais a partir de uma revisão da literatura sistemática com metanálise. Cinco bases de dados foram avaliadas e após uma busca bibliográfica minuciosa cinco estudos foram selecionados para extração de dados. Dois ensaios com dados de média e desvio padrão disponíveis avaliaram PCR, porém pela metanálise não houve redução significativa estatisticamente da variável no grupo tratado por probióticos e os dados foram inconclusivos. Três dos estudos que avaliaram PCR constataram diferença não estatisticamente significativa e um encontrou relevância quanto à IL-6. Portanto, pela heterogeneidade dos trabalhos e limitações, ainda são necessárias mais pesquisas clínicas a fim de elucidar fatores que contribuem para a melhora desses desfechos.

**Palavras-chave:** inflamação, probiótico, antígenos HIV.

## Effects of the use of probiotics on C-reactive protein levels in HIV/AIDS individuals on regular antiretroviral therapy

## ABSTRACT

HIV/AIDS infection has been considered a global pandemic and new advances in antiretroviral treatment (ART) are emerging. It is known that HIV infection can lead to microbial translocation and inflammation, so therapeutic alternatives that involve modulation of the intestinal microbiome appear as potential strategies in the pathogenesis of the virus. The present study aimed to investigate the effects of the use of probiotics on the inflammatory condition in HIV / AIDS

## Correspondência

Ana Carolina Alvim Hudson  
Cadinha  
Programa de Pós-Graduação em  
HIV / Hepatites Virais  
Hospital Universitário Gaffrée e  
Guinle  
Rua Mariz e Barros, 775  
20270-901 - Maracanã/RJ  
Brasil  
E-mail: anacarolina.ahc@gmail.com

<sup>1</sup>Mestranda do Programa de Pós Graduação em HIV/Hepatites Virais (PPGHIV/HV - UNIRIO). <sup>2</sup>Professora Associada do Departamento de Nutrição Aplicada da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

individuals undergoing regular treatment of antiretrovirals from a systematic literature review with meta-analysis. Five databases were evaluated and after a thorough bibliographic search, five studies were selected for data extraction. Two trials with available mean and standard deviation data evaluated CRP, however by meta-analysis there was no statistically significant reduction in the variable in the group treated by probiotics and the data were inconclusive. Three of the studies that evaluated CRP found a non-statistically significant difference and one found relevance for IL-6. Therefore, due to the heterogeneity of the studies and limitations, more clinical research is still needed in order to elucidate factors that contribute to the improvement of these outcomes.

**Keywords:** inflammation, probiotic, HIV antigens.

## INTRODUÇÃO

A infecção por HIV/aids é segundo Longo e colaboradores (1) uma pandemia global, sobretudo, nos países em desenvolvimento. Muitos avanços na medicina já foram conquistados no tratamento da doença sobretudo, quanto à terapia antirretroviral (TARV). No entanto, o aumento das taxas de eventos não relacionados à aids, como doenças cardiovasculares (DCV), doença óssea, renal e neurodegenerativa ocorrem em indivíduos tratados com TARV e podem ser causados em parte por ativação / inflamação imune persistente<sup>2,3</sup>. Um fator que contribui de forma importante para essa inflamação é a translocação bacteriana<sup>4,5</sup>.

A translocação bacteriana é a disseminação de produtos microbianos do lúmen intestinal para a circulação sanguínea sem a ocorrência de septicemia. Esses produtos microbianos incluem lipopolissacarídeo (LPS), peptidoglicano, ácido lipoteicoico, DNA ribossômico (rDNA) e CpG DNA não metilado<sup>6</sup>.

Em indivíduos infectados pelo HIV, a translocação bacteriana ocorre devido à ruptura da integridade da barreira epitelial e disfunção imunológica no trato intestinal<sup>7</sup>. Alguns dos principais fatores de translocação que têm sido descritos na infecção pelo HIV são decorrentes de defeitos nas junções estreitas intactas (“*tight junctions*”) devido à perda de enterócitos, perda de células T CD4+ do tipo Th17 no trato gastrointestinal (GI), insuficiência hepática e depleção de células mielomonocíticas no intestino<sup>7</sup>.

Em parte, são necessárias respostas imunes da mucosa funcional para manter a integridade estrutural do epitélio do intestino. As células T CD4 + do tipo Th17 contribuem com um importante papel no controle de bactérias e fungos extracelulares. As células Th17 suportam a homeostase de enterócitos através da secreção de interleucina IL-17 e IL-22 e recrutando células *natural killer*<sup>8</sup>.

Ressalta-se que os produtos bacterianos circulantes denominados lipopolissacarídeos (LPS) são gatilhos do sistema imunológico inato. Mais especificamente, LPS são componentes de parede celular presente na membrana externa de bactérias gram-negativas. Quanto maior a permeabilidade intestinal ao LPS, maior será a translocação bacteriana associando-se à depleção de células T CD4+ nativas<sup>9</sup>. Rajasuriar e colaboradores<sup>5</sup>

também reiteram que a translocação durante a TARV pode ser um dos principais contribuintes à inflamação crônica.

Apesar da rápida supressão viral, a reconstrução de células T CD4 ocorre de modo gradual no sangue após o início efetivo da TARV podendo exigir vários anos. Essa lenta reconstrução de células protetoras de mucosa e a disbiose associada ao HIV acarretam uma translocação microbiana persistente, aumento da ativação imune e inflamação crônica. Intervenções terapêuticas para melhorar as defesas imunológicas do intestino podem, portanto, reduzir a inflamação crônica, restaurar células T CD4 e diminuir taxas de eventos não relacionados à aids em indivíduos infectados pelo HIV<sup>10</sup>.

Mecanismos que podem auxiliar uma microbiota intestinal saudável envolvem a ingestão ou suplementação de probióticos, prebióticos; aumento da depuração de produtos microbianos de circulação por anticorpos direcionados; restabelecimento da integridade intestinal e redução da inflamação do trato gastrointestinal<sup>9</sup>.

Os probióticos foram descritos como “organismos e substâncias que contribuem para a equilíbrio microbiano intestinal”<sup>11,12</sup>. Pela Organização de Alimentos e Agricultura/Organização Mundial da Saúde (FAO / OMS), o termo probiótico é definido como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde ao hospedeiro”.

Eles são capazes de enriquecer nosso sistema digestivo a partir de bactérias benéficas capazes de neutralizar os efeitos nocivos, agentes invasores e restaurar o equilíbrio entre bactérias como lactobacilos, estreptococos, clostrídios, coliformes, e bacteróides. Assim, os probióticos podem conferir um benefício à saúde do hospedeiro pela modulação do sistema imunológico<sup>13,14</sup>, limitando a colonização de patógenos<sup>15,16</sup> e controlando a inflamação, distúrbios intestinais<sup>17</sup> e distúrbios metabólicos<sup>18</sup>.

Portanto, o presente estudo objetivou investigar o efeito de probióticos na condição inflamatória em indivíduos infectados pelo HIV em tratamento regular de antirretrovirais a partir de uma revisão da literatura sistemática com metanálise.

## MÉTODOS

O presente estudo propõe-se a uma revisão

são sistemática com metanálise sendo realizada a partir de ensaios clínicos randomizados de acordo com a população mencionada anteriormente na qual a intervenção utilizada fosse qualquer tipo de probiótico, em qualquer dosagem e duração de utilização comparada a outro grupo sem probiótico e os desfechos fossem também relacionados a quaisquer marcadores inflamatórios.

Foram incluídos estudos com pacientes adultos, de ambos os sexos, portadores do vírus HIV em terapia antirretroviral regular. A busca foi realizada nas Bases eletrônicas - Pubmed, Cinhal, Cochrane, Embase, Lilacs utilizando os termos: interleucinas (*Interleukins*), inflamação (*inflammation*), probiótico (*probiotic*), antígenos HIV (*HIV Antigens*) ou anticorpos anti-HIV (*HIV Antibodies*) ou sorodiagnóstico de AIDS (*AIDS Serodiagnosis*). Foram utilizados filtros metodológicos para ensaios clínicos e revisões sistemáticas e o período estabelecido para busca de referências foi de 1999 a 2019. Considerou-se que o desenho de estudo fosse um ensaio clínico. Também foram incluídos artigos obtidos em referências bibliográficas de artigos, congressos e busca manual.

As citações identificadas pelos pesquisadores foram selecionadas por dois avaliadores independentes. A avaliação da qualidade dos artigos foi feita utilizando a escala de Jadad et al.<sup>19</sup>, que compreende a randomização (1 ponto para randomizado mais 1 para randomização adequada), cegamento (1 ponto para cegamento mais 1 para cegamento adequado) e perdas (apenas 1 ponto). Portanto, a soma total de pontos é cinco e cinco é a melhor classificação. No entanto, tal classificação foi realizada apenas para procurar discutir os diferentes resultados de cada estudo e não para excluí-los.

A extração de parte dos dados foi realizada de forma independente por dois avaliadores (GRMS & ACAHC). Todas as dúvidas foram esclarecidas por ambos posteriormente. Na presença de heterogeneidade, foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios de Dersimonian & Laird<sup>20</sup>.

Para analisar a magnitude do efeito da

intervenção nos desfechos contínuos foram utilizadas diferenças de médias ponderadas pelo inverso da variância do estudo<sup>21</sup>, e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. As variáveis de desfecho foram os valores pós-intervenção nos grupos comparados de cada grupo.

A presença de heterogeneidade foi avaliada segundo os métodos sugeridos por Deeks, Altman & Bradburn<sup>21</sup>. Inicialmente foi realizada uma análise exploratória gráfica. Na inspeção visual dos gráficos (*forest-plot*). Posteriormente, o teste de Qui-quadrado de homogeneidade ( $\chi^2$ ) foi calculado.

Em função das limitações teste  $\chi^2$ , a heterogeneidade também foi investigada através da estatística  $I^2$  proposta por Higgins & Thompson<sup>22</sup>. Valores inferiores a 30% representariam heterogeneidade leve, valores intermediários de 30% a 50%, moderada e, superiores a 50%, um grau elevado de heterogeneidade.

As análises estatísticas serão realizadas através do software Stata 10.0<sup>23</sup>.

## RESULTADOS

Realizada a busca bibliográfica nas bases de dados listadas anteriormente a partir dos descritores (DECs) interleucinas, inflamação, probiótico, antígenos HIV ou anticorpos anti-HIV ou sorodiagnóstico de AIDS foram encontrados 74 estudos no total. Ao se aplicar os critérios de elegibilidade anteriormente definidos e a leitura dos trabalhos foram totalizados cinco para extração dos dados.

Na base de dados Lilacs encontrou-se 5 estudos e foram escolhidos dois para extração. No PUBMED, 30 foram encontrados e 5 foram selecionados ao final; em Cochrane inicialmente encontrou-se 39 trabalhos e foram considerados para análise 4; em EMBASE e CINAHL não foram encontrados trabalhos relevantes que atendessem aos critérios delimitados. Ressalta-se que alguns mesmos estudos foram encontrados em várias bases de dados, por isso ao totalizar foram 5 trabalhos distintos escolhidos, conforme indicado na figura 1 a seguir.

Figura 1. Representação sistemática do método de busca e resultados obtidos



No total de artigos selecionados 100% (5 artigos) foram publicados em periódicos estrangeiros. Os países de origem estavam distribuídos assim: Espanha 60% (3); Estados Unidos 20% (1); Suécia e Noruega 20% (1). Estes contabilizaram um estudo que foi realizado em ambos os centros de pesquisas destes

países.

O quadro de síntese de dados (Quadro 1) a seguir explicita um resumo das principais características e achados dos trabalhos selecionados com dados disponíveis e relevantes após a extração de dados de todos os estudos apontados anteriormente.

Quadro 1. Síntese de dados

Autor/Ano	Esca-la de Jada	N de cada grupo (inter-ven-ção/ controle)	Tipo de probiótico/ Duração de tratamento	Desfechos analisados	Principais resultados com p valor	Diferença estatisticamente significativa entre marcadores inflamatórios
VILLAR-GARCÍA, J et al. 2015	5	22 / 22	<i>S. boulardii</i> (6 bilhões UFC) 12 semanas	IL-6, PCR-us, fibrinogênio TNF-alfa, microglobulina	<ul style="list-style-type: none"> <li>IL-6. Intervenção: T0 2,7 (1,5 a 3,3) p = 0,12 / T12 -0,15 (-0,8 a 0,5) p = 0,32. Controle: T0 1,4 (0,7 a 3,4) p = 0,12 / T12 0,15 (-0,8 a 1,0).</li> <li>PCR-us. Intervenção: T0 0,24 (0,07 a 0,48) p = 0,59 / T12 0,02 (-0,17 a 0,17) p = 0,30. Controle: T0 0,14 (0,07 a 0,34) p = 0,59 / T12 0,03 (0 a 0,17) p = 0,30.</li> <li>Fibrinogênio. Intervenção: T0 265 (225,5 a 346,5) p = 0,91 / T12 7 (-45,5 a 31,5) p = 0,24 / Controle: T0 273,5 (236 a 317) p = 0,91 / T12 -7 (-43 a 9) p = 0,24.</li> <li>TNF-alfa. Intervenção: T0 11,9 (8,7 a 13,2) p = 0,68 / T12 1,5 (-1 a 2,5) p = 0,79. Controle: T0 10,6 (8 a 16) p = 0,68 / T12 -0,95 (-0,2 a 2,4) p = 0,79.</li> <li>Microglobulina beta2. Intervenção T0 2,11 (1,87 a 2,45) p = 0,02 / T12 0,02 (-0,1 a 0,17) p = 0,1 / Controle T0 1,77 (1,51 a 2,13) p = 0,02 / T12 0,19 (-0,04 a 0,25).</li> </ul>	SIM  (Microglobulina Beta2 em T24 p = 0,01; IL-6 T12 p = 0,00; PCR-us T12 p = 0,07)

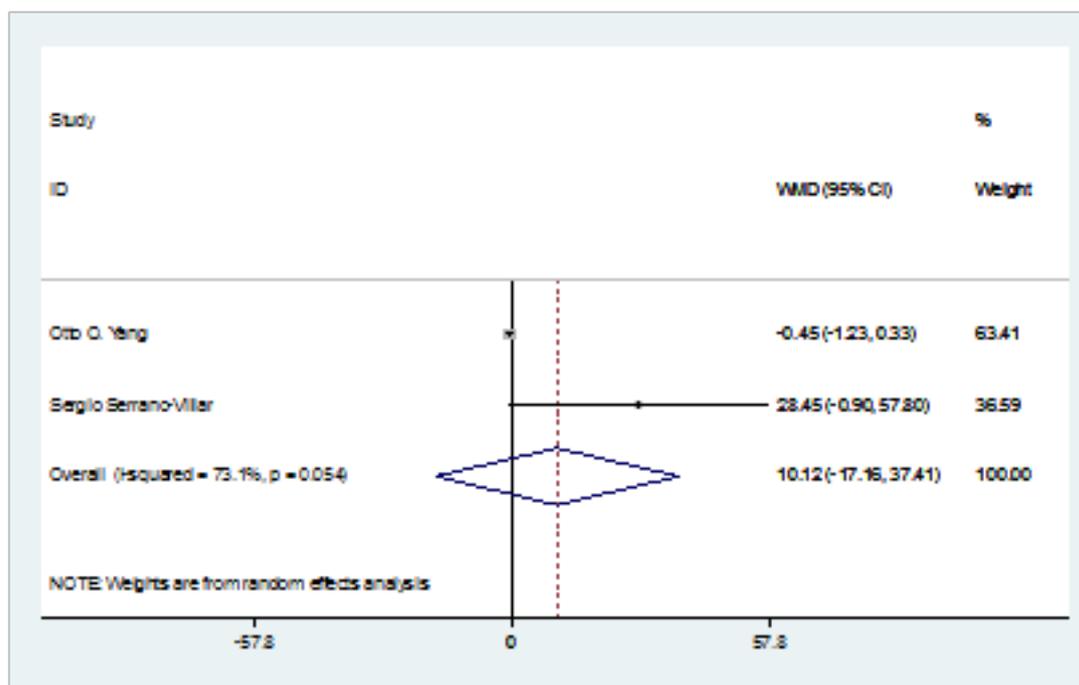
Autor/Ano	Esca- la de Jadad	N de cada grupo (inter- ven- ção/ controle)	Tipo de probiótico/ Duração de tratamento	Desfechos analisados	Principais resultados com p valor	Diferença es- taticamente significativa entre marca- dores infla- matórios
SERRANO- -VILLAR, S et al. 2019	5	32 / 27	PMT25341 (mistura de prebióticos, probióticos*, oligoele- mentos, DHA, EPA, GLA e aminoácidos)  * <i>S. boulardii</i>  48 semanas	IL-6, PCR-us, TNF-alfa, IL-7, IL-10, IL-17	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IL-6. Intervenção: T48 1 (0,5 a 1,1) Controle T48 1 (0,25 a 1,41) p = 0,716</li> <li>• PCR-us. Intervenção: T48 0,75 (0,37 a 1,29) Controle: T48 0,72 (0,25 a 1,50) p = 0,597</li> <li>• TNF-alfa. Intervenção: T48 0,97 (0,75 a 4,27) Controle: T48 1 (0,92 a 4,18) p = 0,577</li> <li>• IL-7. Intervenção: T48 0,45 (0,20 a 1,11) Controle T48 0,98 (0,30 a 2,03) p = 0,172</li> <li>• IL-10. Intervenção: T48 0,59 (0,31 a 1,11) Controle T48 0,44 (0,26 a 0,65) p = 0,338</li> <li>• IL-17. Intervenção: T48 0,83 (0,06 a 1,09) Controle T48 1,12 (0,83 a 1,79) p = 0,112</li> </ul>	NÃO
OTTO, O. Y. et al. 2014	5	10 / 7	<i>Bacillus coagulans</i> (Gane- dinBC30)  90 dias	PCR, IL- -1beta, IL-6, IL-8, TNF-alfa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR: Intervenção T0 0,49 (+- 0,60) / T90 0,22 (+- 0,18). Controle T0 0,36 (+- 0,36) T90 0,67 (+- 1,04).</li> <li>• IL-1 beta. Intervenção T0 0,6 (+- 0,00) T90 0,6 (+- 0,00) / Controle T0 0,61 (+- 0,04) T90 0,6 (+- 0,00)</li> <li>• IL-6. Intervenção T0 10,2 (+- 9,5) T90 7,5 (+- 1,0) / Controle: T0 7,37 (+- 0,72) T90 7,10 (+- 0,00).</li> <li>• IL-8. Intervenção T0 60 (+- 26) T90 89 (+- 99) / Controle: T0 82 (+- 51) T90 84 (+- 58)</li> <li>• TNF-alfa. Intervenção T0 19,5 (+- 4,9) T90 18,9 (+- 5,2) / Controle T0 20,6 (+- 5,1) T90 20 (+- 3,1).</li> </ul>	SIM  Dímero D com PCR (p = 0,00002), PCR com sCD14 (p = 0,004) e sCD14 com dímero D (p = 0,008).
VILLAR- -GARCIA, J et al. 2017	5	22 / 22	<i>S. boulardii</i> (6 bilhões UFC)  12 semanas	IL-6, PCR-us, fi- brinogênio TNF-alfa, microglo- bu-lina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR-us. Intervenção T12 0,22 (0,07 a 0,35) Controle T12 0,16 (0,07 a 0,4) p = 0,874</li> <li>• IL-6. Intervenção T12 1,85 (0,7 a 2,85) Controle T12 2,7 (1,02 a 40,15) p = 0,466</li> <li>• Fibrinogênio. Intervenção T12 257,5 (219 a 279) Controle T12 293,5 (259,5 a 324) p = 0,062</li> <li>• TNF-alfa. Intervenção T12 10,9 (8,7 a 12,3) Controle T12 12,7 (7,8 a 16,9) p = 0,19.</li> <li>• Microglobulina-beta2. Intervenção T12 1,7 (1,54 a 2,06) / Controle T12 2,12 (1,93 a 2,86) p = 0,002.</li> </ul>	NÃO

Autor/Ano	Esca- la de Jadad	N de cada grupo (inter- ven-ção/ controle)	Tipo de probiótico/ Duração de tratamento	Desfechos analisados	Principais resultados com p valor	Diferença es- taticamente significativa entre marca- dores infla- matórios
STIKSRUD B et al. 2015	5	11 / 6 / 7	Leite fermen- tado (250mL) com <i>L. rhamno- sus</i> , <i>B. animalis</i> , <i>L. acidophilus</i>  8 semanas	PCR e IL-6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR. Intervenção T0 1,90 (0,9 a 4,15) T8 0,75 (0,6 a 4,15) p = 0,05.</li> <li>• IL-6. Intervenção T0 1,29 (0,89 a 2,63) T8 1,06 (0,93 a 1,39) p = 0,06.</li> <li>• Dimero-D. Intervenção T0 320 (240 a 475) T8 214 (142 a 393) p = 0,03.</li> </ul>	SIM  (Dímero-d p=0,03)

Dois ensaios avaliaram PCR, conforme pode ser observado no gráfico 1. Os resultados, expressos em diferença de médias e seu respectivo Intervalo de Confiança (IC) de 95% foram sumarizados utilizando o modelo de efeitos aleatórios,

em virtude da elevada heterogeneidade observada pelo cálculo do I2 de Higgins (73,1%). Os valores da medida sumária mostram uma redução não estatisticamente significativa de 10,12 (IC -17,16 a 37,41) na PCR do grupo tratado com probióticos.

**Gráfico 1.** Análise de PCR em indivíduos HIV soropositivos tratados com probióticos



Somente dois dos cinco estudos foram incluídos nos cálculos em virtude da apresentação dos resultados dos demais como intervalo interquartil, o que inviabiliza os cálculos de metanálise para os mesmos.

## DISCUSSÃO

O estudo duplo-cego, randomizado, con-

trolado por placebo realizado com 44 pacientes adultos soropositivos em TARV regular de Villar-Garcia et al.<sup>24</sup> conduzido na Espanha constatou durante 12 semanas de intervenção com probiótico *Saccharomyces boulardii* (2 capsulas 3 vezes por dia de 6 x 10<sup>7</sup> UFC) uma diferença significativa quanto aos valores de IL-6 (20,60 vs +0,78 pg/mL) entre os grupos e uma redução em parâme-

tros de translocação microbiana LBP (20,30 vs +0,70 pg/mL). A IL-10 não mostrou impacto significativo com a suplementação de probiótico. Houve uma tendência decrescente do PCR-us no grupo que recebeu probiótico, todavia sem relevância estatística ( $p = 0,07$ ). Além disso, após três meses da retirada do tratamento também foi observada tal diferença. Os níveis de b2-microglobulina também mostraram uma diminuição significativa na semana 24 ( $p = 0,01$ ) na análise qualitativa entre grupos. Logo, os autores concluíram que o tratamento com *S. boulardii* pode diminuir o risco microbiano de translocação (LBP) e inflamação (IL-6) em pacientes infectados pelo vírus HIV-1 com supressão virológica a longo prazo. Relatou-se que houve boa tolerância da suplementação pelos participantes.

Tal pesquisa anterior destaca que o estudo do microbioma abrirá novas portas para conceitos relacionados à patogênese do HIV. É evidenciado na literatura atualmente que o perfil específico da microbiota intestinal pode ser benéfica para o controle microbiano evitando uma translocação, e portanto, contribuindo para uma melhora da imunidade nos pacientes infectados pelo HIV<sup>25</sup>.

Estudos utilizando vários modelos de doenças diarreicas com predominância de componente inflamatório mostrou que os mecanismos subjacentes ao efeito anti-inflamatório de *S. boulardii* envolveram a modificação das vias de sinalização de células no hospedeiro intestinal que participam da patogênese da inflamação<sup>26</sup>. Assim, sugere-se que o *S. boulardii* desempenha um potencial papel anti-inflamatório no hospedeiro devido à sua capacidade de modular o fenótipo, função e migração das células dendríticas, inibindo as respostas destas células a antígenos bacterianos, como LPS<sup>27</sup>.

O ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego de Serrano-Villar et al.<sup>28</sup> conduzido na Espanha acompanhou 59 participantes HIV soropositivos em TARV. Foi testada uma mistura denominada PMT25341 composta de prebióticos, probiótico (*Saccharomyces boulardii*), aminoácidos como glutamina e arginina, ácidos graxos com ação anti-inflamatória, vitamina D e AM3, um glicopeptídeo imunomodulador produzido por *Ricinus communis*. Os participantes foram seguidos durante 48 semanas e relatou-se uma boa tolerância ao PMT25341. Foram observadas reduções sig-

nificativas nas análises agrupadas em marcadores plasmáticos como IL-6, sCD163, sCD14 e IP-10 (todos os valores de  $p < 0,0001$ ) na população geral, todavia os pesquisadores não atribuem efeitos consistentes relacionados à intervenção nutricional.

Serrano-Villar et al.<sup>28</sup> discutem que as consequências imunológicas a longo prazo de um CD4 + baixo podem minimizar o sucesso de intervenções que modulem a inflamação ou que os efeitos da TARV na restauração imune são tão grandes que ofuscam quaisquer efeitos menores que possam ser observados com a imunonutrição. No entanto, a natureza diferente das intervenções avaliadas em indivíduos infectados pelo HIV e as diferenças nas populações do estudo também podem explicar os resultados divergentes.

Otto et al.<sup>29</sup> avaliaram a utilização oral de um probiótico GanedinBC® (*Bacillus coagulans* - 2 bilhões UFC em uma capsula) na ativação imune residual em pacientes HIV+ tratados cronicamente. O estudo foi realizado nos Estados Unidos, randomizado, duplo cego, placebo controlado, teve duração de três meses e abarcou 17 participantes os quais tiveram uma boa tolerância ao probiótico. Apesar de ter havido pouca alteração na contagem de células T CD4+ no grupo placebo e no que sofreu a intervenção, esta singela diferença demonstrou um aumento significativo na porcentagem de células T CD4+ no sangue do intervenção em comparação com o placebo (+ 2,8% versus - 1,8%,  $p = 0,018$ ). Alguns biomarcadores mostraram correlações significativas entre si, particularmente o dímero D com PCR e sCD14 com fator de necrose tumoral (TNF) - $\alpha$ . Com esses dados, os autores salientam uma segurança e possíveis benefícios desse probiótico para inflamação residual na infecção pelo HIV-1 em indivíduos tratados, embora sejam necessários mais estudos para determinar as vias imunológicas envolvidas.

Neste estudo de Otto et al.<sup>29</sup> não foram verificadas alterações estatisticamente significativas no dímero D, proteína C reativa (PCR) ou proteína de ligação a ácidos graxos do tipo intestinal (IFABP) para o grupo placebo ou probiótico. As comparações entre os grupos de alterações nesses marcadores atingiram significância estatística apenas para sCD163 ( $p = 0,094$ ). Além disso, comparações de alterações nesses marcadores com alterações na porcentagem de células T

CD4 + não mostraram correlações significativas. Na avaliação entre biomarcadores inflamatórios, constatou-se significância, especialmente o dímero D foi fortemente correlacionado com PCR ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,002$ ) e TNF- $\alpha$  foi fortemente correlacionada com sCD163 ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,002$ ). No entanto, a comparação de alterações nos biomarcadores entre o início e o final do estudo mostrou forte similitude para o dímero D com PCR ( $p = 0,00002$ ), PCR com sCD14 ( $p = 0,004$ ) e sCD14 com dímero D ( $p = 0,008$ ). Esses achados indicam que alguns desses marcadores refletem os mesmos processos inflamatórios (OTTO et al., 2014).

Otto et al.<sup>29</sup> discorrem que o trato gastrointestinal (TGI) é o principal reservatório de células T CD4+ e está envolvido centralmente na patogênese do HIV-1. Este compartimento é o primeiro local importante de replicação viral em infecções agudas, sustentando a perda maciça de células T CD4 +. Acredita-se que o TGI seja um dos principais contribuintes para a ativação imune crônica inadequada que leva à imunodeficiência progressiva. Essa ativação não normaliza completamente com o TARV e contribui para o aumento da morbidade, por isso a importância de alternativas terapêuticas como os probióticos que modificam a microbiota intestinal.

Villar-Garcia et al.<sup>30</sup> em seu outro estudo destacam que o desequilíbrio na microbiota intestinal tem sido associado ao aumento da translocação microbiana, levando a uma inflamação crônica em pacientes com HIV, mesmo sob TARV eficaz. De acordo com isso, vários grupos microbianos residentes no intestino estão correlacionados com marcadores de translocação bacteriana no plasma (CD14 e LBP solúvel) e citocina pró-inflamatória IL-6<sup>31,32</sup>.

Neste trabalho mais recente, os pesquisadores utilizaram o sequenciamento de 16S rDNA para analisar as alterações na composição do microbioma intestinal após o tratamento com *Saccharomyces boulardii* e como essas alterações são correlacionadas com translocação microbiana e inflamação em pacientes com HIV<sup>30</sup>.

Foi verificado que comparado ao grupo placebo, os indivíduos tratados com probiótico, demonstraram concentrações mais baixas de algumas espécies intestinais, como as da família Clostridiaceae, que foram correlacionadas com níveis sistêmicos de translocação bacteriana e

marcadores de inflamação. Em um sub-estudo desses pacientes, observaram-se parâmetros significativamente mais altos de translocação microbiana (LBP, CD14 solúvel) e inflamação sistêmica em não respondedores imunológicos do que em respondedores imunológicos, que foram correlacionados com uma abundância relativa de grupos bacterianos (gênero Lachnospiraceae e Proteobacteria) na microbiota intestinal. Portanto, os autores propuseram uma nova estratégia terapêutica utilizando a levedura probiótica *S. boulardii* para modificar a composição do microbioma intestinal. A identificação de espécies pró-inflamatórias no microbioma intestinal poderá também ser um novo marcador útil de fraca resposta imune e um novo alvo terapêutico<sup>30</sup>.

Estudos têm relatado uma maior proporção de *Catenibacterium* em pacientes com HIV do que em indivíduos saudáveis<sup>32,33</sup>. *Catenibacterium* é um gênero gram-positivo, sem formação de esporos e anaeróbico. No estudo de Villar-Garcia et al.<sup>30</sup>, a concentração de *Catenibacterium*, que também tem sido associado a outras doenças crônicas, diminuiu após o tratamento com probióticos. Logo, observa-se uma relação entre a translocação bacteriana e parâmetros de inflamação. Esses dados são consistentes com estudos anteriores que demonstram, em ambos pacientes com HIV tratados e não tratados, uma correlação direta entre parâmetros sistêmicos da translocação bacteriana, ativação imune crônica e progressão da doença<sup>34-42</sup>.

A pesquisa de Stiksrud et al.<sup>43</sup>, avaliou o impacto da intervenção probiótica na translocação microbiana e inflamação em pacientes em terapia antirretroviral com supressão viral e contagem subnormal de CD4. Foi um estudo multicêntrico randomizado duplo cego realizado na Noruega e Suécia totalizando 24 pacientes que completaram o estudo. Foram 3 grupos desmembrados na pesquisa, um intervenção o qual recebeu probiótico, controle e placebo. Os probióticos foram auto administrados e consistiam em 250 mL/dia de leite desnatado fermentado suplementado com *Lactobacillus rhamnosus* GG (108 ufc/mL), *Bifidobacterium animalis* subsp. lactis B-12 (108 UFC/mL) e *Lactobacillus acidophilus* La-5 (107 UFC/mL). O leite desnatado fermentado tratado termicamente sem probióticos adicionados serviu como placebo. O motivo da inclusão de um grupo controle além do grupo placebo foi o potencial de produ-

tos microbianos terem efeitos biológicos, apesar do tratamento térmico. Os participantes foram acompanhados por oito semanas e tiveram boa tolerância quanto o objeto de estudo.

Os pacientes que receberam os probióticos tiveram uma redução significativa nos níveis de dímero D (variação mediana de 33%,  $p = 0,03$ ) e houve uma tendência a níveis reduzidos de proteína C reativa (PCR) ( $p = 0,05$ ) e interleucina IL-6 ( $p = 0,06$ ). As alterações na PCR e IL-6 foram altamente correlacionadas ( $r = 0,95$ ,  $p = 0,01$ ), enquanto as alterações no dímero D não se correlacionaram com alterações na PCR ou IL-6. Aumentos nas bifidobactérias ( $p = 0,04$ ) e Lactobacilos ( $p = 0,06$ ) foram observados no grupo probiótico, enquanto a abundância relativa de *Bacteroides* diminuiu ( $p < 0,01$ ). Não foram observadas mudanças significativas nos marcadores de translocação microbiana ou ativação de células T. Contudo, a expansão de Bifidobacterias correlacionou-se negativamente com diferenças no LPS ( $r = 20,77$ ,  $p = 0,01$ ), enquanto a redução em *Bacteroides* correlacionou-se positivamente com as mudanças no LPS durante o período do estudo ( $r = 0,72$ ,  $p = 0,02$ ). Sendo assim, os

autores concluíram que a intervenção probiótica pareceu reduzir marcadores de inflamação sem alterações evidentes nas condições de translocação microbiana. Salientam ainda que se fazem necessários estudos adicionais com coortes maiores com acompanhamento a longo prazo<sup>43</sup>.

## CONCLUSÃO

Em vista dos resultados encontrados pelos estudos analisados são promissores os benefícios do uso de probióticos no tratamento de indivíduos HIV soropositivos em uso regular do TARV, de forma complementar a ele. Todavia, alguns estudos ainda apresentaram conclusões controversas e dados escassos sobre tempo de uso de TARV e especificações sobre esta terapêutica; carga viral dos participantes; tempo de uso e tipo de cepas distintas. Por isso, salienta-se que sejam necessários novos estudos minuciosos, sobretudo, ensaios clínicos que abordem marcadores inflamatórios com destaque para IL-6, TNF-alfa e PCR; utilizem *S. boulardii* que sobressaiu na maioria dos estudos; um maior número de participantes e um tempo de intervenção mínima de 8 semanas.

## REFERÊNCIAS

1. Longo DL et al. Manual de Medicina Harrison. 18 ed. Porto Alegre: AMGH, 2013.
2. Caporaso JG et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat. Methods*. 2010; 7:335-336.
3. Capeau J. Premature aging and premature age-related comorbidities in HIV-infected patients: Facts and hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:1127-1129.
4. Deeks SG. Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. *Top HIV Med*. 2009; 17:118-123.
5. Rajasuriar R. et al. Persistent immune activation in chronic HIV infection. *AIDS*. 2013; 27:1199-1208.
6. Brenchley JM. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006; 12:1365-1371.
7. Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Ann Rev Immunol*. 2012; 30:149-173.
8. Liu JZ, Pezeshki M, Raffatellu M. Th17 cytokines and hostpathogen interactions at the mucosa: dichotomies of help and harm. *Cytokine*. 2009; 48:156-160.
9. Bhaswati S, Muni R. Systemic immune activation in HIV and potential therapeutic options. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2014; 36(2):89-95.
10. Kim CJ. Can Probiotics Reduce Inflammation and Enhance Gut Immune Health in People Living with HIV: Study Designs for the Probiotic Visbiome for Inflammation and Translocation (PROOV IT) Pilot Trials. *HIV Clinical Trials*. 2016; 10:49.
11. Parker RB. Probiotics, the other half of the antibiotics story. *Anim. Nutr. Health*. 1974; 29:4-8.
12. Salminen S et al. Demonstration of safety of probiotics-A review. *Int. J. Food Microbiol*. 1998; 44:93-106.
13. Yan F, Polk DB. Probiotics and immune health. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2011; 27:496-501.
14. Kang HJ, Im SH. Probiotics as an immune modulator. *J. Nutr. Sci. Vitaminol*. 2015; 61:103-105.
15. O'toole PW, Cooney JC. Probiotic bacteria influence the composition and function of the intestinal microbiota. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis*. 2008.
16. Sanders ME. Impact of probiotics on colonizing microbiota of the gut. *J. Clin. Gastroenterol*. 2011; 45:115-119.
17. Ganji-arjenaki M, Rafeian-kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta-analysis and systematic review. *J Cell Physiol*. 2017.
18. Yoo JY, Kim SS. Probiotics and prebiotics: Present status and future perspectives on metabolic disorders. *Nutrients*. 2016; 8:173.
19. Jadad AR et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17:1-12.
20. Dersimonian R, Laird N. Meta-analysys in clinical

- trials. *Controlled Clinical Trials*. 1986; 7:177-188.
21. Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. London: Books B, Editora Systematics Reviews in Health Care; 2001. p. 285-312.
  22. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002; 21:1539-58.
  23. Statacorp. Stata Statistical Software/SE. Release 10.0 College Station (TX) ed. 2002.
  24. Villar-Garcia J et al. Effect of probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on microbial translocation and inflammation in HIV-treated patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 68(3):256±63.
  25. Blaser M. et al. The microbiome explored: recent insights and future challenges. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11:1-5.
  26. Pothoulakis C. Review article: anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30:p. 826-833.
  27. Thomas S et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits lipopolysaccharide-induced activation of human dendritic cells and T cell proliferation. *Clin Exp Immunol*. 2009; 156:78-87.
  28. Serrano-Villar S. Effects of Immunonutrition in Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial (Promaltia Study). *Clin Infect Dis*. 2019; 68(1):p. 120-130.
  29. Otto OY et al. Immunomodulation of Antiretroviral Drug-Suppressed Chronic HIV-1 Infection in an Oral Probiotic Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Aids Research And Human Retroviruses*. 2014; 30:10.
  30. Villar-Garcia J et al. Impact of probiotic *Saccharomyces boulardii* on the gut microbiome composition in HIV-treated patients: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS ONE*. 2017; 12(4):173802.
  31. Ellis CL et al. Molecular Characterization of Stool Microbiota in HIV-Infected Subjects by Panbacterial and Order-Level 16S Ribosomal DNA (rDNA) Quantification and Correlations with Immune Activation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 57(5):363-370.
  32. Mutlu EA et al. A compositional look at the human gastrointestinal microbiome and immune activation parameters in HIV infected subjects, *PLoS Pathogens*. 2014; 10(2):1003829.
  33. Lozupone CA et al. HIV-induced alteration in gut microbiota: driving factors, consequences, and effects of antiretroviral therapy. *Gut Microbes*. 2014; 5(4)-562-570.
  34. Ancuta P. et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS One*. 2008;3:2516.
  35. Troseid M et al. Elevated plasma levels of lipopolysaccharide and high mobility group box-1 protein are associated with high viral load in HIV-1 infection: reduction by 2-year antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010; 24(11):1733-1737.
  36. Marchetti G et al. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4+ cell count. *AIDS*. 2011; 25(11):1385-94.
  37. Sandler NG et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV Infection. *J Infect Dis*. 2011; 203(6):780-790.
  38. Blodget E et al. Relationship between Microbial Translocation and Endothelial Function in HIV Infected Patients. *PLoS One*. 2012; 7(8):4262-4.
  39. Kelesidis T et al. Biomarkers of microbial translocation and macrophage activation: association with progression of subclinical atherosclerosis in HIV-1 infection. *J Infect Dis*. 2012; 206(10):1558-1567.
  40. Marksa MA et al. Markers of microbial translocation and risk of AIDS-related lymphoma. *AIDS*. 2013; 27(3):469-474.
  41. Dillon SM et al. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia. *Mucosal Immunol*. 2014; 7(4):983±94.
  42. Vazquez-Castellanos JF et al. Altered metabolism of gut microbiota contributes to chronic immune activation in HIV-infected individuals. *Mucosal Immunol*. 2015; 8(4):760±72.
  43. Stiksrud B et al. Reduced Levels of D-dimer and Changes in Gut Microbiota Composition After Probiotic Intervention in HIV-Infected Individuals on Stable ARTJ *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015.

# Frequência de Comprometimento Cognitivo em Pacientes com Hepatite C Crônica em um Hospital Universitário do Rio de Janeiro - Brasil

Max Kopti Fakoury<sup>1,2</sup>, Catherine da Cal Valdez Ximenes<sup>3</sup>, Marcia Amendola Pires<sup>2</sup>, Carlos Eduardo Brandão Mello<sup>1,2,3</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Diversos fatores podem prejudicar o estado cognitivo, levando a déficits e prejuízos na funcionalidade. Sendo a idade e a infecção crônica pelo vírus C fatores que necessitam de avaliação específica quanto à cognição. A infecção crônica pelo vírus da hepatite C está relacionada a diversas doenças extra-hepáticas e a queixas cognitivas. Este trabalho é parte do projeto de pesquisa desenvolvido no serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. **Objetivos:** 1) Descrever a frequência das alterações cognitivas e funcionais em pacientes com hepatite C crônica. 2) Relacionar as alterações cognitivas com os dados biossociais. **Métodos:** Estudo transversal realizado no período de 05/2018 até 05/2019. Incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de Hepatite C (exame Anti-HCV reagente e HCV-RNA detectável por mais de seis meses). Aplicados os testes de triagem neurocognitiva e de funcionalidade (mini exame do estado mental, MiniCog, Teste do desenho do relógio, Teste de fluência verbal, escalas de Lawton e de Katz) e questionário para coleta dos dados de sexo, idade, nível educacional, comorbidades, via de contágio, genótipo e carga viral do vírus da hepatite C, grau de fibrose hepática, função hepática (escala de Child-Pugh). Todos os dados estão tabulados em planilha Excel® 2013 e para as análises estatísticas usamos o programa BioStat 5.3®. Critérios de exclusão: Co-infectados com hepatite B e pacientes com hepatite C aguda. **Resultados:** Avaliados 85 pacientes com média de idade de 58,1 anos, distribuição por sexo de 58,8% feminino e 41,2% masculino; A escolaridade foi 74,1% com mais de 7 anos de estudos. Genótipo tipo 1 em 93% dos pacientes. A via de contágio da hepatite C por hemotransfusão foi 61,1% e 18,8% desconhecem a via de contágio. A carga viral média de 112.298 cópias. Grau de fibrose F0-F1 (35,3%), F2 (32,9%), F3 (15,3%) e F4 (16,5%). Apenas 4,7% não possuíam outra comorbidade e 77,7% com 3 ou mais comorbidades. Na escala de Child-Pugh, 95,3% eram Child A. Os testes integrados de triagem cognitiva foram normais em 45,9% dos pacientes e com testes alterados 54,1%, sendo que entre estes 10 pacientes apresentaram síndrome demencial. **Conclusões:** 1) A frequência de alterações cognitivas neste grupo de pacientes é elevada e sugerimos que a avaliação cognitiva seja parte integrante e de rotina, pois o diagnóstico precoce destas alterações facilita

## Correspondência

Max Kopti Fakoury  
Departamento de Medicina Interna  
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle  
Rua Mariz e Barros, 775  
20270-901 - Maracanã/RJ  
Brasil  
E-mail: max.fakoury@unirio.br

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. <sup>2</sup>Programa de Pós-graduação de Neurologia, Departamento de Neurologia, PPGNEURO - UNIRIO, Universidade Federal do estado do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. <sup>3</sup>Programa de Pós-graduação em infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, PPGHIV/HV-UNIRIO, Universidade Federal do estado do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

as intervenções e melhora o prognóstico. 2) A grande maioria não apresentava disfunção hepática importante, que poderia ser um fator de confundimento, mas apresentavam muitas comorbidades associadas, o que reforça a necessidade de atenção direcionada a avaliação da cognição e funcionalidade de forma regular e precoce.

**Palavras-chave:** cognição, hepatite C, testes de estado mental e demência.

### Frequency of Cognitive Impairment in Patients with Chronic Hepatitis C at a University Hospital in Rio de Janeiro - Brazil

#### ABSTRACT

**Introduction:** Several factors can impair cognitive status, leading to deficits and impaired functionality. Since age and chronic infection with the C virus are factors that need specific assessment regarding cognition. Chronic hepatitis C infections is related to several extrahepatic diseases and cognitive complaints. This work is part of the research project developed at the Hepatology Service of University Hospital Gaffrée e Guinle. **Objectives:** 1) To describe the frequency of cognitive and functional impairment in patients with chronic hepatitis C. 2) Relate cognitive impairment to biosocial data. **Methods:** Cross-sectional study carried out from 05/2018 to 05/2019. Patients with a confirmed diagnosis of Hepatitis C (Anti-HCV reagent and HCV-RNA detectable for more than six months) were included. Neurocognitive screening and functionality tests were applied (mini mental state exam, MiniCog, Clock design test, Verbal fluency test, Lawton and Katz scales) and questionnaire to collect data on sex, age, educational level, comorbidities, form of infection, genotype and viral load of the hepatitis C virus, degree of liver fibrosis, liver function (Child-Pugh scale). All data are tabulated in an Excel® 2013 spreadsheet and for statistical analysis we use the BioStat 5.3® program. Exclusion criteria: Co-infected with hepatitis B and patients with acute hepatitis C. **Results:** 85 patients were evaluated, with a mean age of 58,1 years, sex distribution of 58,8% female and 41,2% male; Scholaryity was 74,1% with more than 7 years of study. Type 1 genotype in 93% of patients. The main form of hepatitis C transmission was by blood transfusion (61,1%) and 18,8% are unaware of the main form of contagion. The average viral load of 112,298 copies. Degree of fibrosis F0-F1 (35,3%), F2 (32,9%), F3 (15,3%) and F4 (16,5%). Only 3,5% had no other comorbidity and 75,3% had 3 or more comorbidities. Child-Pugh scale, 95,3% were Child A. Integrated cognitive screening tests were normal in 45,9% of patients and with altered tests 54,1%, with 10 patients of these having dementia syndrome. **Conclusions:** 1) The frequency of cognitive impairments in this group of patients is high and we suggest that cognitive assessment is an integral and routine part, as the early diagnosis facilitates interventions and improves prognosis. 2) The majority patients did not have significant liver dysfunction, which could be a confounding factor, but they had many associated comorbidities, which reinforces the need for attention directed at assessing cognition and functionality on a regular and early basis.

**Keywords:** cognition, hepatitis C, mental status and dementia tests.

## INTRODUÇÃO

Diversos fatores podem prejudicar o estado cognitivo, levando a déficits e prejuízos na funcionalidade. Sendo a idade e a infecção crônica pelo vírus C fatores que necessitam de avaliação específica quanto à cognição. A infecção crônica pelo vírus da hepatite C está relacionada a diversas doenças extra-hepáticas e a queixas cognitivas. Este trabalho é parte do projeto de pesquisa desenvolvido no serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é uma doença insidiosa, caracteriza por um processo inflamatório persistente em tecido hepático. Na ausência de tratamento, há cronificação em 60% a 85% dos casos e, destes, 20% evoluem para cirrose ao longo do tempo<sup>1</sup>.

Do ano de 1999 a 2019, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 673.389 casos confirmados de hepatites virais no Brasil. Destes, 384.284 casos são de hepatite C.2 As maiores taxas de detecção foram observadas, no sexo masculino, com redução da razão de sexos ao longo dos anos<sup>2</sup>.

Diversos estudos sugerem a existência de déficit cognitivo (capacidade de processar pensamentos) em percentual considerável de pacientes infectados com o vírus hepatite C, antes mesmo de chegar ao estágio da cirrose, provocando déficits cognitivos nas áreas da concentração, na atenção, na memória, dentre outros<sup>3</sup>.

O comprometimento neuropsicológico e neurocognitivo são frequentemente relatados por pacientes com infecção crônica pelo HCV. Essas alterações estão sendo estudadas e ocorrem independentemente do genótipo do HCV e mesmo na ausência de dano cerebral estrutural<sup>4</sup>.

Nos últimos anos, vários fatores, incluindo comorbidades associadas (doenças crônicas não transmissíveis) foram investigados para avaliar o papel do HCV como contribuinte de deterioração ou causadores de distúrbio neurocognitivo. A disfunção cognitiva dos pacientes infectados pelo HCV é caracterizada por prejuízo na função executiva, atenção sustentada, memória de trabalho, aprendizagem e recordações verbais, além é claro do comprometimento da capacidade psicomotora, velocidade, atenção seletiva, função visuoespacial e função executiva, percebidos nos pacientes com descompensação clínica da cirrose, como na encefalopatia hepática<sup>1,10</sup>.

Déficits neurocognitivos específicos ocorrem na infecção inicial pelo HCV e são independentes da presença de depressão ou encefalopatia hepática. Portanto, alterações neurobiológicas intracerebrais associadas ao HCV podem potencialmente explicar esses sintomas. Essas alterações podem surgir da infiltração do cérebro por citocinas induzidas periféricamente, bem como dos efeitos neuropáticos diretos das partículas virais do HCV que penetram na barreira hematoencefálica<sup>4,9</sup>.

A ocorrência de alterações cognitivas em portadores de hepatopatias crônicas é extensamente documentada nos casos de encefalopatia hepática e encefalopatia hepática mínima que decorrem do desenvolvimento da cirrose e insuficiência hepática. Entretanto, com o surgimento da infecção pelo HCV, começaram a ser reportadas queixas de alterações cognitivas em pacientes sem cirrose ou comprometimento hepático significativo<sup>5,8,11</sup>.

Inicialmente, as alterações cognitivas reportadas em pacientes portadores crônicos de HCV foram relacionadas predominantemente a ocorrência de alterações hepáticas progressivas com o consequentemente desenvolvimento de cirrose hepática e a ocorrência de encefalopatia hepática mínima. Entretanto, dados posteriores demonstraram a ocorrência de comprometimento da memória episódica independentemente do grau de fibrose hepática, levando a hipótese do HCV como o responsável direto pelas alterações cognitivas observadas<sup>6,7,8</sup>.

Distúrbios da cognição interferem diretamente na adesão ao tratamento destes pacientes, pois sendo a terapia antiviral de ação direta, por si, complexa - mesmo com esquema posológico simples, observa-se grandes problemas quando pacientes ainda necessitam de medicações para tratamento ou profilaxia de infecções e doenças crônicas não transmissíveis. Além disso, ainda é muito comum o paciente da rede pública de saúde possuir um nível de escolaridade baixa que limite o entendimento sobre o seu tratamento. Sendo o HUGG referência no tratamento da Hepatite C e uma Escola de Medicina formadora de opiniões, este trabalho pode beneficiar os pacientes atendidos e servir de exemplo e referência para outros profissionais de saúde, que atuem nesta área, a conhecerem a importância da avaliação cognitiva e global da saúde nos pacientes com

hepatite C crônica.

## OBJETIVOS

1) Descrever a frequência das alterações cognitivas e funcionais em pacientes com hepatite C crônica.

2) Relacionar as alterações cognitivas com os dados biossociais.

## MÉTODOS

Estudo transversal descritivo realizado no período de 05/2018 até 05/2019, no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), situado no bairro Tijuca, na zona norte do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. O serviço de Gastroenterologia e Hepatologia possui credenciamento do Ministério da Saúde para atuar como centro de tratamento de hepatite C.

Incluídos na pesquisa: Pacientes devidamente cadastrados no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia do HUGG; Com diagnóstico confirmado de infecção crônica pelo HCV (Anti-HCV reagente por mais de seis meses e confirmado com HCV-RNA detectável por mais de seis meses), mesmo que coinfectados pelo vírus HIV; Pacientes que serão submetidos à terapia com DAA, conforme orientação médica da equipe de gastroenterologia/hepatologia do HUGG, segundo as recomendações do Protocolo Clínico e de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções do Ministério da Saúde de 2019.

Critérios de exclusão: Co-infectados com hepatite B e hepatite C aguda.

Aplicados os testes de triagem neurocognitiva e de funcionalidade (mini exame do estado mental, MiniCog, Teste do desenho do relógio, Teste de fluência verbal, escalas de Lawton e de Katz) e questionário para coleta dos dados de sexo, idade, nível educacional, comorbidades, via de contágio, genótipo e carga viral do vírus da hepatite C, grau de fibrose hepática, função hepática (escala de Child-Pugh).

Todos os dados estão tabulados em planilha Excel® 2013 e para as análises estatísticas usamos o programa BioStat 5.3®.

A presente pesquisa seguiu os critérios éticos e os preceitos do conselho de ética em pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

(CAAE: 12630419.0.0000.5258).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliados 85 pacientes com média de idade de 58,2 anos. Esta média de idade é esperada, pois o vírus da hepatite C (HCV) foi reconhecido e estabelecido como um vírus distinto após o seu isolamento em 1989, quando então foi possível prevenir o contágio<sup>12</sup>.

A distribuição por sexo de foi 50 pacientes do sexo feminino (58,8%) e 35 do sexo masculino (41,2%), diferente da literatura que apresenta as maiores taxas de detecção no sexo masculino<sup>2</sup>.

A escolaridade foi 74,1% com mais de 7 anos de estudos. Dado importante, pois o maior tempo de escolaridade é um fator protetivo da cognição, o que poderia interferir no resultado dos testes.

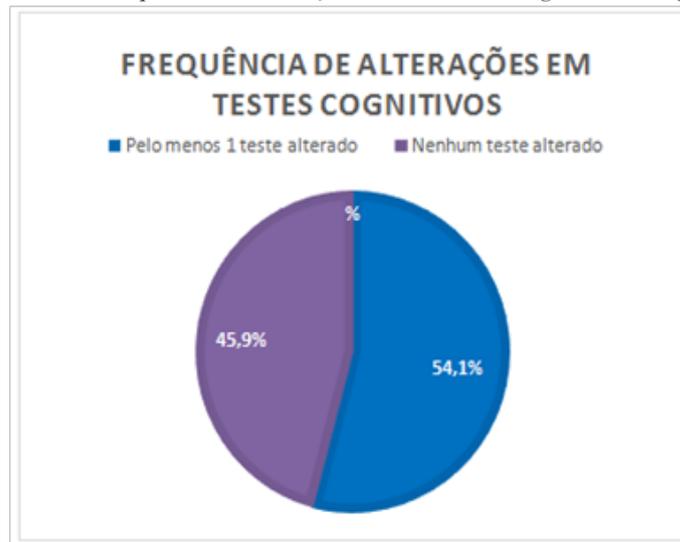
Genótipo tipo 1 em 93% dos pacientes. A via de contágio da hepatite C por hemotransfusão foi 61,1% e 18,8% desconhecem a via de contágio. O que é esperado, pois as transfusões de sangue só passaram a ser testadas para identificação do vírus C no início da década de 1990<sup>12</sup>.

A carga viral média de 112.298 cópias. Grau de fibrose F0-F1 (35,3%), F2 (32,9%), F3 (15,3%) e F4 (16,5%). Na escala de Child-Pugh, 95,3% eram Child A. A importância destes dados na interpretação dos resultados dos testes integrados é que a maioria dos pacientes tinham poucas alterações da função hepática que pudessem interferir com viés de confundimento na avaliação cognitiva<sup>1,4,9,10</sup>.

Com relação às comorbidades, 75,3% apresentavam 3 ou mais comorbidades, 21,2% apresentavam 1 ou 2 patologias associadas e 3,5% não apresentavam outras doenças além da hepatite C. Dado compatível com a média de idade e a prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, porém pode ser considerado um viés na interpretação dos testes neuropsicológicos.

Os testes integrados de triagem cognitiva foram normais em 39 (45,9%) pacientes e com testes alterados foram 46 pacientes 54,1% (Gráfico 1). Porcentagem muito alta de alterações para esta amostra de pacientes, que nos apresenta como reflexão o quanto é importante estar atento e ter como rotina a avaliação cognitiva, pois o diagnóstico e a intervenção precoce no comprometimento cognitivo são fundamentais<sup>13,14</sup>.

**Gráfico 1.** Frequência das alterações dos testes de triagem neurocognitiva



Dos 46 pacientes apresentaram pelo menos 1 teste neurocognitivo alterado para a sua escolaridade, 50% (23) apresentavam 1 teste alterado, 30,4% (14) apresentavam 2 testes alterados e 19,6% (9) apresentavam 3 ou

mais testes alterados (Gráfico 2). Dos pacientes com pelo menos 1 teste alterado, 21,7% (10) apresentavam ainda perda de funcionalidade, compondo quadro de síndrome demencial<sup>15</sup>.

**Gráfico 2.** Distribuição da amostra de acordo com a quantidade de testes neurocognitivos alterados



Todos estes dados só reforçam o quanto relevante é a avaliação cognitiva; Os pacientes que entram na rede de saúde pública do Brasil - SUS (sistema único de saúde), já fragilizados por condições socioeconômicas, têm a oportunidade de um cuidado integral, quando a atenção das equipes envolvidas estão direcionadas para o atendimento humanizado e integralizado. O acolhimento como diretriz de qualquer serviço de saúde é um contra-

to ético: respeito às necessidades e demandas dos usuários, resolutividade e compromisso.

### CONCLUSÕES

1) A frequência de alterações cognitivas neste grupo de pacientes é elevada e sugerimos que a avaliação cognitiva seja parte integrante e de rotina, pois o diagnóstico precoce destas alterações facilita as intervenções e melhora o prognós-

tico e a qualidade de vida.

2) A grande maioria não apresentava disfunção hepática importante, que poderia ser um fator de confundimento, mas apresentavam mui-

tas comorbidades associadas, o que reforça a necessidade de atenção direcionada a avaliação da cognição e funcionalidade de forma regular e precoce.

## REFERÊNCIAS

1. PCDT hepatites virais 2019: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfecoes>.
2. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais 2020: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2020>.
3. Improvements in Brain and Behavior Following Eradication of Hepatitis C: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28560632>
4. BRASIL. 342/2018 n. 13, de 13 de mar. de 2018. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C crônica e coinfeções. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções. MINISTÉRIO DA SAÚDE. BRASÍLIA, p. 1-108, mar. 2018. Disponível em: <http://Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções>.
5. Senzolo M, Schiff S, Aloiso MD, et al. Neuropsychological alterations in hepatitis C infection: The role of inflammation. *World Journal Gastroenterology*, 2011;7:3369.
6. Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Digestive Disease and Sciences Journal*, 2008;53:307-21.
7. Iriana S, Curry MP, Afdhal NH. Neurologic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. *Clinics Liver Disease*, 2017;21:535-542.
8. Abrantes J. Avaliação cognitiva e neurofisiológica de pacientes portadores de hepatite C sem disfunção hepática / Tese (Doutorado em Neurologia) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, área de concentração Neurociências, Rio de Janeiro, 2018.
9. Yeoh SW, Holmes ACN, Saling MM, et al. Depression, fatigue and neurocognitive deficits in chronic hepatitis C. *Hepatology International*, 2018; 12(4):294-304.
10. Senzolo M, Schiff S, Aloiso MD, et al. Neuropsychological alterations in hepatitis C infection: The role of inflammation. *World Journal Gastroenterology*, 2011;7:3369-3374.
11. Weissenborn K, Tryc AB, Heeren M, et al. Hepatitis C virus infections and the brain. *Metabolic Brain Disease*, 2009;24:197-210.
12. Monaco S, et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World Journal of Gastroenterology*, 2015;21(42):11974-11983.
13. Reys BN, Bezerra AB, Vilela ALS, et al. Diagnóstico de demência, depressão e psicose em idosos por avaliação cognitiva breve. *Rev Assoc Med Bras.*, 2006;52(6):401-404.
14. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, et al. Review: Diagnosis and treatment of dementia. *Canadian Medical Association, CMJA*, 2008;178(7):825-836.
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual*. 5th edition. Arlington, VA: APA; 2013.

# Porfiria Aguda Intermitente: Um Diagnóstico a ser Pensado em Paciente com Dor Abdominal e Hiponatremia

Mariana Beiral Hammerle<sup>1</sup>, Maria Angélica de Faria Domingues de Lima<sup>2</sup>, Aureo do Carmo Filho<sup>3</sup>, Elisa Gutman Gouvea<sup>4</sup>, Déborah Santos Sales<sup>5</sup>, Karina Lebeis Pires<sup>6</sup>

## RESUMO

A Porfiria Aguda Intermitente possui ampla variedade de apresentações clínicas. Dor abdominal associada a fraqueza e distúrbios psiquiátricos pode sugerir diversos diagnósticos, postergando a identificação da crise de porfiria. Relatamos o caso de paciente de 26 anos com dor abdominal associada a náuseas e vômitos que evoluiu com tetraparesia flácida e insuficiência respiratória. Recebeu diagnóstico inicial de Síndrome de Guillain Barré que não respondeu a imunoglobulina, evoluindo com necessidade de ventilação mecânica e internação prolongada em unidade intensiva. O diagnóstico final ocorreu 3 meses após o início dos sintomas e, recebendo terapia adequada, evoluiu com melhora significativa. Como dados importantes para suspeita diagnóstica de porfiria, a paciente apresentava dor abdominal com subsequente tetraparesia e história familiar semelhante, porém, com evolução para óbito. Uma vez que a Porfiria Aguda Intermitente é doença tratável, conhecer suas formas de apresentação e incluí-la no diagnóstico diferencial de pacientes que evoluem com dor abdominal, sinais neurológicos e insuficiência respiratória é fundamental para o diagnóstico precoce e terapêutica específica, determinante para o melhor prognóstico da doença.

**Palavras-chave:** porfirias, síndrome de Guillain-Barré, porfiria aguda intermitente.

## Acute Intermittent Porphyria: A Diagnosis to be Considered in a Patient with Abdominal Pain and Hyponatremia

## ABSTRACT

Acute intermittent porphyria (AIP) features a wide range of clinical presentations. Abdominal pain associated with muscular weakness and psychiatric disorders can suggest several different diagnostics, postponing the porphyria crisis identification. We report the case of a 26-year-old woman with abdominal pain associated with nausea and vomiting which evolved with flaccid quadriplegia and respiratory failure. The patient had received the initial diagnosis of Guillain-Barré syndrome, that didn't respond to treatment with immunoglobulin. She has evolved in need of mechanical ventilation and prolonged hospitalization in intensive care unit. The final diagnosis happened 3 months after the onset of symptoms and, receiving appropriate therapy, evolved with significant

## Correspondência

Karina Lebeis Pires  
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle  
Rua Mariz e Barros, 775  
20270-004 - Maracanã/RJ  
Brasil  
E-mail: karinalebeis1@gmail.com

<sup>1</sup>Médica residente do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. <sup>2</sup>Médica do Serviço de Genética do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. <sup>3</sup>Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. <sup>4</sup>Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. <sup>5</sup>Fonoaudióloga do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. <sup>6</sup>Professora Assistente do Serviço de Neurologia e de Clínica Médica do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

improvement. As important data for porphyria diagnostic suspicion, the patient presented abdominal pain with subsequent quadriparesis and similar family history, however, with progression to death. Once Acute Intermittent Porphyria is a treatable disease, knowing its forms of presentation and including it on differential diagnosis of patients that evolves with abdominal pain, neurological signs and respiratory failure is essential for early detection and specific therapy, decisive for the best prognosis of the disease.

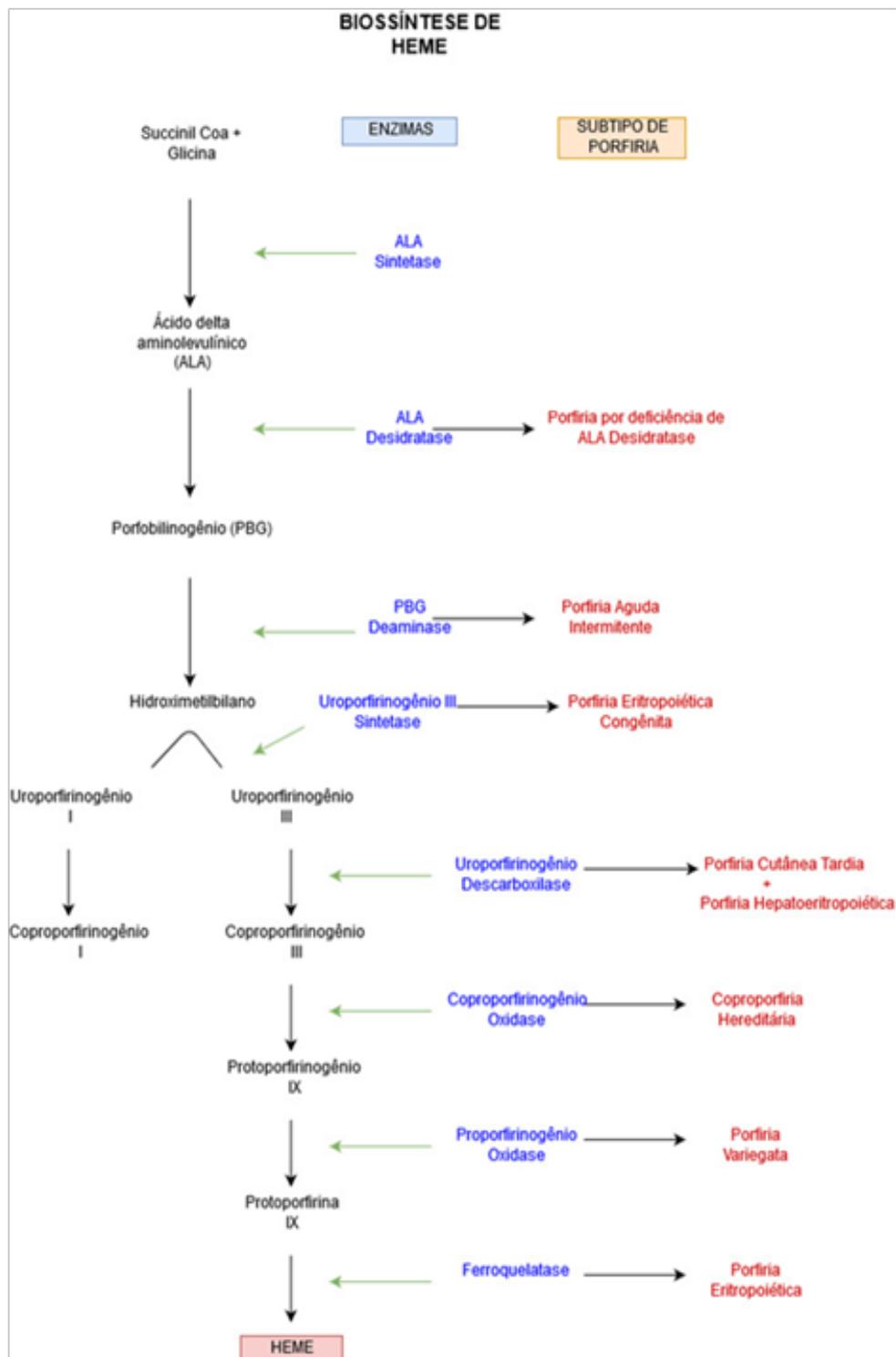
**Keywords:** porphyrias, Guillain-Barre Syndrome, porphyria, acute intermittent.

### Introdução

As porfirias são um grupo de erros inatos do metabolismo relacionadas a distúrbios na cadeia de biossíntese do heme. Cada tipo de porfiria envolve alteração de funcionamento em enzima específica dessa cadeia (Figura

1 - Cadeia de biossíntese de heme com enzimas e tipos de porfiria envolvidos)<sup>1</sup>. Devido a diversidade de apresentação, muitas vezes o diagnóstico é feito de maneira errônea subestimando a prevalência global, que é estimada em 5/100.000 pessoas<sup>2,3</sup>.

**Figura 1.** Cadeia de biossíntese de Heme com enzimas e tipos de porfiria envolvidos. Traduzido e adaptado de: O'Malley et al., 2018<sup>5</sup>



As porfirias agudas ocorrem pela superprodução hepática dos precursores de porfirina, ácido delta aminolevulínico (ALA) e porfobilinogênio (PBG). O tipo agudo mais frequentemente encontrado na prática clínica é a porfiria aguda intermitente (PAI)<sup>1</sup>.

Na suspeita clínica de porfirias agudas deve-se solicitar a dosagem do PBG urinário em amostra única<sup>5</sup>. A dosagem de PBG em amostra única é exame semi-quantitativo que nem sempre está disponível em nosso país. Na prática, a coleta de urina de 24 horas para quantificação de PBG e ALA é o exame de escolha para a identificação da primeira crise. Por serem metabólitos fotosensíveis, todo o processo de coleta, transporte e análise da amostra deverá ser feito protegendo-a da exposição a luz. Níveis elevados de PBG na urina são específicos para porfirias agudas. Durante a crise, PBG pode aumentar entre 10 e 150 vezes o limite superior da normalidade<sup>1</sup>. Posteriormente, dosagem de outras porfirinas auxilia no diagnóstico diferencial entre porfirias agudas. O diagnóstico definitivo depende da análise mo-

lecular dos genes associados as porfirias agudas, também útil para a avaliação de familiares assintomáticos<sup>6,7</sup>.

O tratamento específico para manifestação aguda de porfiria é a infusão venosa de hematina. O uso de hematina é recomendado para crises graves, ou seja, pacientes com sintomas neurológicos. Já nos casos leves, o uso de glicose venosa 300mg/dia é indicado. O aporte de glicose também é recomendado para as crises graves até que seja possível iniciar a hematina. Em todos os episódios de agudização, é fundamental interromper uso de medicamento indutor de crises tais como, dipirona, fenitoína, carbamazepina dentre outros<sup>1,5,8</sup>.

O caso descrito exemplifica a ampla apresentação clínica da PAI, dificuldade e atraso em realizar o diagnóstico correto (Quadro 1). Com este relato, pretende-se enfatizar o diagnóstico precoce e tratamento específico para melhora do prognóstico. A PAI pode ser doença grave e incapacitante, que pode levar rapidamente ao óbito se não tratada precocemente.

**Quadro 1.** Principais sinais e sintomas das porfirias hepáticas agudas. Traduzido e adaptado de Wang et al., 2018<sup>7</sup>

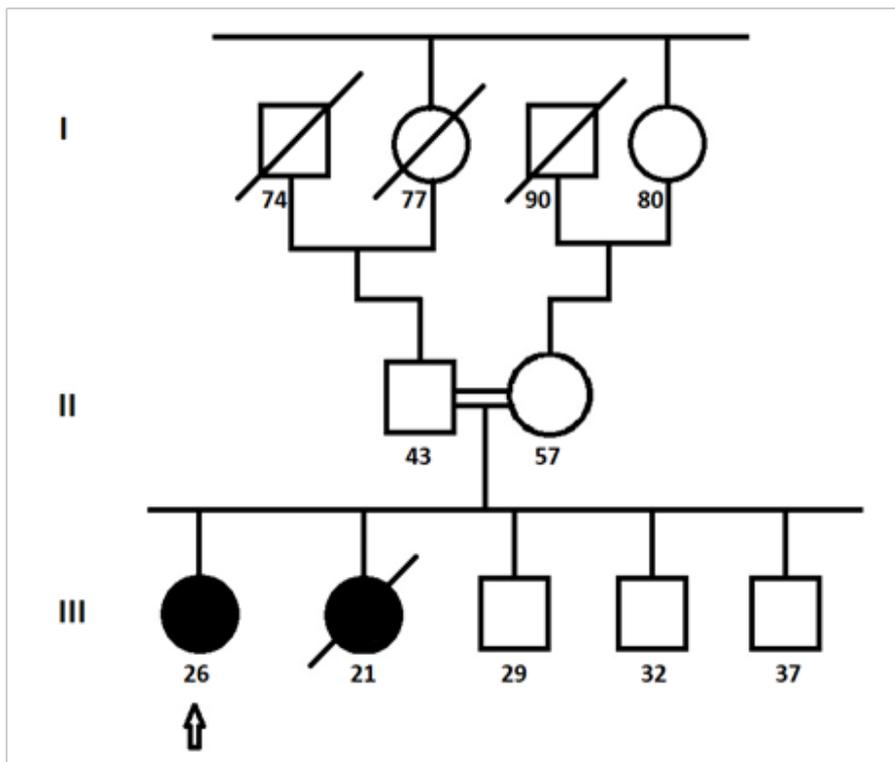
Sinais e sintomas de porfiria hepática aguda e sua prevalência	
Sintomas	Sinais
Dor: Abdominal: 74 % Torácica: 58% Lombar: 56 %	Hipertensão arterial Sistêmica: 43%
Náuseas e vômitos: 73%	Doença renal crônica: 29%
Fraqueza: 63%	Taquicardia: 19%
Constipação: 60%	Hiponatremia: 20%
Ansiedade/ Depressão: 55%	Febre: 18%
Diarreia: 29%	Hipomagnesemia 11%
Sensibilidade ao sol (20%)	
Convulsões: 9%	

## RELATO DE CASO

Sexo feminino, 26 anos, com lombalgia evoluindo para dor abdominal difusa associada a náuseas e vômitos. Recebeu diagnóstico de infecção urinária e, posteriormente, cisto de ovário sem melhora com as terapias instituídas.

É filha de pais consanguíneos e sua irmã faleceu com sintomas de dor abdominal e tetraparesia (Figura 2 - Heredograma indicando a idade dos envolvidos, o casamento consanguíneo dos pais da paciente e o óbito da irmã com 21 anos e sintomas semelhantes).

**Figura 2.** Heredograma indicando a idade dos envolvidos, o casamento consanguíneo dos pais da paciente e o óbito da irmã com 21 anos e sintomas semelhantes. Produzida pelos autores



Uma semana após o início dos sintomas, evoluiu com dificuldade de deambulação que rapidamente progrediu com parestesia, tetraparesia flácida ascendente e insuficiência respiratória com necessidade de suporte ventilatório invasivo. Punção lombar demonstrou líquido límpido, com celularidade, glicose e pro-

teína normais; ressonância magnética de crânio e coluna cervico-toraco-lombar com contraste não apresentou alterações. Após diagnóstico presuntivo de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) foi tratada com 2 ciclos de imunoglobulina por 5 dias, porém sem melhora clínica (quadro 2).

Quadro 2 - Principais diferenças entre a Porfíria Aguda Intermitente (PAI) e a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) clássica. Traduzido e adaptado de O'Malley et al., 2018<sup>5</sup>

Neuropatia por Porfíria Aguda Intermitente X Síndrome de Guillain-Barré		
	PAI	SGB
Manifestações clínicas	Envolve preferencialmente a região proximal dos quatro membros	Início em membros inferiores e padrão ascendente
Análise do líquido	Normal	Dissociação albuminocitológica
Eletroneuromiografia	Neuropatia motora axonal com desnervação mais acentuada proximalmente.	Neuropatia motora desmielinizante

Durante os dois primeiros meses de internação apresentou pneumonia associada a ventilação mecânica e manteve o diagnóstico de SGB sem resposta ao tratamento. Foi transferida para a unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) para investigação.

Estava lúcida, ventilando sob suporte mecânico em modo espontâneo, traqueostomizada, sem outras alterações no exame clínico. Exame neurológico evidenciou arreflexia difusa com tetraparesia força grau 1 na escala *Medical Research Council* (MRC) proximal e distal de membros superiores

e força de membros inferiores grau 2 na mesma escala. No exame da sensibilidade, abatiestesia e hipopalestesia distal nos quatro membros. Nervos cranianos sem alterações. Devido a dor neuropática em membros superiores e dorso foi necessário uso regular de Pregabalina e Morfina.

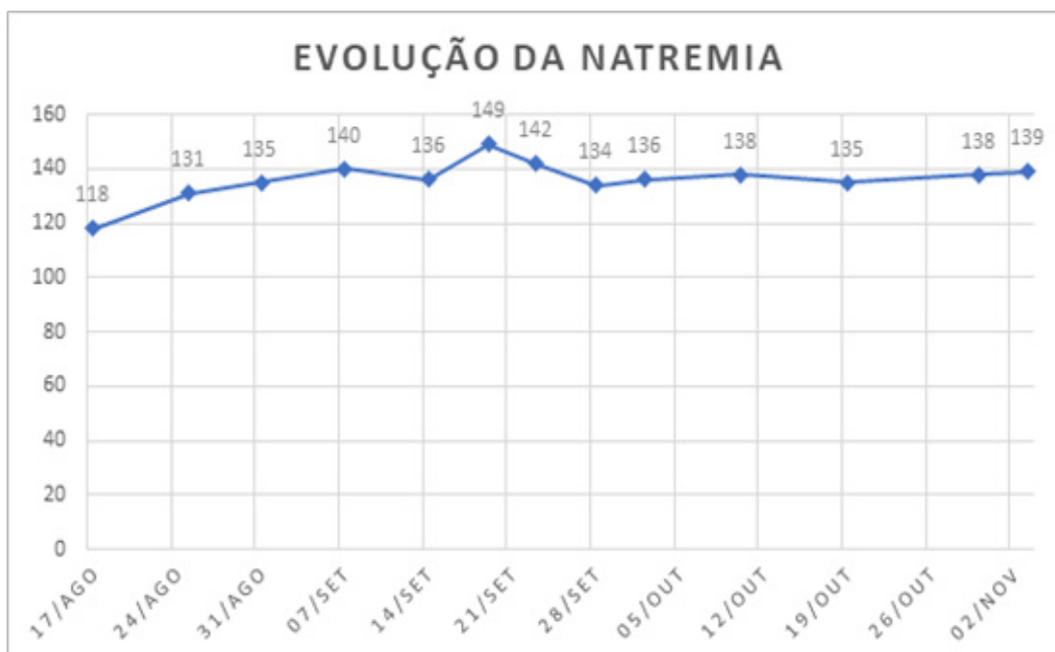
Foi realizada nova punção lombar com análise líquórica normal (Glicose 77 mg/dL, Proteína 51 mg/dL, Hemácias 37 p/mm<sup>3</sup>, Leucócitos 5 p/mm<sup>3</sup>, mononucleares 100%). As sorologias para sífilis, hepatites A, B e C, HIV, Epstein Barr e provas reumatológicas como Anti-Ro, fator reumatóide, Anti-DNA, Anti-RNP, Anti-La, Anticardiolipina foram normais. IgM negativo para Citomegalovirus. Nível sérico de vitamina B12, TSH e T4L sem alterações.

Eletroneuromiografia realizada 8 semanas após o início dos sintomas evidenciou grave po-

lineuropatia sensitivo motora axonal, proximal e distal dos quatro membros. Potenciais sensitivos e motores estavam inexcitáveis em nervos mediano, ulnar, tibial, fibular e sural. Reflexo corneano R1= 11 milisegundos (fora da faixa de desmielinização). Exame com agulha revelou ondas positivas, fibrilações e ausência de unidades motoras evocáveis em todos os grupamentos musculares estudados exceto nos músculos peitoral maior e deltóide que apresentavam potenciais de reinnervação recente. O exame de agulha do diafragma revelou recrutamento rarefeito e potenciais sem sinais de remodelamento.

Na internação, observou-se também persistente hiponatremia com natremia mínima de 118 mEq/L e necessidade de reposição contínua de solução salina (Figura 3 - Evolução da natremia durante internação em terapia intensiva).

**Figura 3.** Evolução da natremia durante internação em terapia intensiva. Produzida pelos autores.



Na unidade de terapia intensiva, após coleta da história familiar e observação de urina de coloração escura, foi aventada a possibilidade de PAI. Devido à dificuldade de realizar exames confirmatórios e indisponibilidade imediata da hematina, foi feito tratamento com plasmaférese por 7 dias consecutivos. Essa terapia ocorreu cerca de 10 semanas após o início dos sintomas e não se mostrou eficaz.

A dosagem de ALA (aproximadamente

três vezes acima do valor de referência) e pesquisa de porfobilinogênio em urina foram positivas. Apesar de não ser confirmatório para o diagnóstico de crise de porfiria, a dosagem elevada de ALA e o grave quadro clínico levaram ao início imediato do tratamento para porfiria aguda. Assim, medicações indutoras de crise foram trocadas e foi iniciado soro glicosado a 10% 3L/dia. A primeira infusão com hematina ocorreu 3 meses após o início dos sintomas, na dose 4mg/kg por

4 dias consecutivos. Não houve melhora clínica evidente. Após a segunda infusão de hematina, houve melhora progressiva da força e estabilidade de tronco. Nas semanas seguintes, foi realizada decanulação, com reintrodução da dieta oral. A paciente recebeu alta com pontuação 17 na escala MRC de avaliação da força muscular. Apresentava-se dependente para as atividades de vida diária, incapaz de autocuidado com pontuação 7 na escala de funcionalidade FSS-ICU, sendo capaz de se manter sentada a beira leito de forma independente. Apesar de melhora parcial da função motora, a paresia distal ainda era evidente (Figura 4A - Paresia para extensão dos punhos no momento da alta da terapia intensiva).

Após alta hospitalar, houve seguimento ambulatorial nos serviços de neurologia e genética do HUGG. Um ano após o início dos sintomas, a paciente compareceu a consulta de neurologia deambulando, com auxílio de andador. Apresentava marcha escarvante bilateralmente, força preservada nos músculos proximais dos

membros superiores e paresia para abdução e adução dos dedos além de melhora importante da dorsiflexão dos punhos (Figura 4B - Recuperação da extensão dos punhos e abdução dos dedos um ano após o início dos sintomas). Mantinha, ainda, plegia para dorsiflexão dos pés e melhora na pontuação MRC de 17 para 24. Reflexos profundos abolidos em membros inferiores e sem alterações em membros superiores. Reflexos cutâneo plantar indiferentes. Presença de hipopalestesia distal em membros inferiores com queixa de dor neuropática na mesma região. Mantinha uso de Pregabalina 450 mg por dia.

Cerca de 18 meses após a alta hospitalar, apresentou duas crises leves relacionadas ao período menstrual com boa resposta ao uso de soro glicosado.

O teste genético confirmatório só pôde ser realizado mais de 2 anos após o início dos sintomas. Como resultado houve presença de variante patogênica no gene HMBS confirmando o diagnóstico de PAI.

**Figura 4. A)** Paresia para extensão dos punhos no momento da alta da terapia intensiva. **B)** Recuperação da extensão dos punhos e abdução dos dedos um ano após o início dos sintomas



## DISCUSSÃO

O caso relatado apresenta paciente com história de dor abdominal e tetraparesia flácida que foi diagnosticada e tratada como infecção urinária, cisto ovariano e SGB. Os sintomas abdominais podem, inclusive, levar a intervenções cirúrgicas desnecessárias, como apendicectomia. O conjunto desses fatores resulta em atraso no diagnóstico podendo chegar a aproximadamente 15 anos<sup>7</sup>.

A PAI deve ser incluída no diagnóstico diferencial de alterações agudas gastrointestinais associadas a tetraparesia flácida e manifestações psiquiátricas. No caso descrito, a paciente fez 2 ciclos de imunoglobulina pela suspeita inicial de SGB, porém não apresentou melhora.

Outro ponto relevante é a hiponatremia persistente a despeito das reposições contínuas

de solução salina. A hiponatremia pode ser justificada por ingestão inadequada, perdas gastrointestinais, e secreção inapropriada do hormônio antidiurético que podem estar associadas a doença de base<sup>6</sup>. Ocorre também, risco aumentado de hipertensão arterial sistêmica, hepatocarcinoma e doença renal crônica<sup>2</sup>.

O reconhecimento da crise de porfiria aguda e seu tratamento adequado interrompem a progressão da crise, evitando incapacidades motoras, respiratórias e até o óbito. Desse modo, ressalta-se que a dificuldade de confirmação genética em nosso sistema de saúde não deve atrasar o início de medidas para conter a doença. Além do tratamento do paciente índice, torna-se fundamental a pesquisa e aconselhamento genético dos familiares envolvidos, quando possível.

## REFERÊNCIAS

1. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyrinuria. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):862-872. doi: 10.1056/NEJMra1608634.
2. Ramanujam, V-M.S. and Anderson, K.E. 2015. Porphyrin diagnostics - Part 1: A brief overview of the porphyrias. *Curr. Protoc. Hum. Genet.* 86:17.20.1-17.20.26. doi: 10.1002/0471142905.hg1720s86.
3. Herbert L, Bonkovsky, Natalia Dixon and Sean Rudnick, *Molecular Genetics and Metabolism*, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.03.002>.
4. Miranda ML, Mangabeira LC, Ramos EF, Andrade ASF. Porfiria aguda intermitente: dificuldade diagnóstica. Tratamento com plasmaférese. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*. 2013 dez;7(3):121-127.
5. O'Malley R, Rao G, Stein P, et al. *Pract Neurol* 2018;0:1-7. doi:10.1136/practneurol-2017-001878
6. Lopes DA, Valle MA, Taguti J, Taguti RCTC, Betônico GN, Medeiros FC. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008; 20(4): 429-434.
7. Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. Acute Hepatic Porphyrins: Review and Recent Progress. *Hepatol Commun*. 2018 Dec 20;3(2):193-206. doi: 10.1002/hep4.1297. eCollection 2019 Feb. Review.
8. Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood*. 2012;120(23):4496-4504.

# Riboflavina e o COVID-19 - Uma Possível Estratégia Complementar

Camille Feitoza França<sup>1</sup>, Lucia Marques Alves Vianna<sup>2</sup>

## RESUMO

A infecção pelo novo coronavírus atinge a população de diversos continentes e demanda medidas estratégicas que atendam à contenção da transmissão deste vírus: isolamento social, criação de vacina, ensaios clínicos com retrovirais, investigações acerca da biologia do vírus e do homem infectado. Nesse contexto, emerge também o interesse na investigação acerca do papel de específicos nutrientes no equilíbrio da resposta imune. A riboflavina (vitamina B2), que tem efeito na manutenção do potencial redox da membrana plasmática de organelas do hospedeiro, surge nesse cenário à medida que suas propriedades biológicas possam ter repercussões nas infecções viróticas. Desta forma, essa revisão tem como objetivo apresentar os aspectos biomoleculares da riboflavina que possam fundamentar sua atuação nas infecções viróticas, inclusive na pandemia COVID-19.

**Palavras-chave:** pandemia, medidas estratégicas, riboflavina, coronavírus, COVID-19.

## Riboflavin and COVID-19 - A Possible Complementary Strategy

## ABSTRACT

The infection by the new coronavirus is hitting the population of several continents and demands strategic measures to prevent the transmission of these viruses: social isolation, vaccine creation, clinical tests with retroviral, investigations related to virus biology and infected man as well. In this context, emerges the interest on the investigation about the role of a specific nutrient on the immune response. From then on, riboflavin (vitamin B2), which has an effect on maintaining the redox potential of the host organelle plasma membrane, appears in this scenario as its biological characteristics can have repercussions on viral infections. Thus, this review aims to present the biomolecular aspects of riboflavin that can support its performance in viral infections, including the COVID-19 pandemic.

**Keywords:** pandemic, strategic measures, riboflavin, coronavirus, COVID-19.

## Correspondência

Camille Feitoza França  
Hospital Universitário Gaffrée e  
Guinle  
Rua Mariz e Barros, 775  
20270-901 - Maracanã/RJ  
Brasil  
E-mail: camille.feitoza@gmail.com

---

<sup>1</sup>PhD em Neurociências, Egressa do Laboratório de Investigação em Nutrição e Doenças Crônico-Degenerativas (LINDCD) e Médica residente em Homeopatia no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) - UNIRIO. <sup>2</sup>Professora Emérita Titular, Escola de Nutrição da UNIRIO, Fundadora do Laboratório de Investigação em Nutrição e Doenças Crônico-Degenerativas (LINDCD), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave SARS-CoV-2 decorrente da introdução do novo coronavírus na humanidade, tendo como epicentro a cidade de Wuhan na China em 2019, evoluiu para uma pandemia denominada pela OMS de Covid-19<sup>1</sup>.

A grave infecção do trato respiratório assola a população de diversos continentes e demanda medidas estratégicas que atendam à contenção da transmissão deste vírus: isolamento social, criação de vacina, ensaios clínicos com retrovirais, investigações acerca da biologia do vírus e do homem infectado.

À medida que esta pandemia avança, são revelados outros aspectos que reforçam o impacto das carências nutricionais, ainda que muitas vezes em estado subclínico, sobre a resposta imunológica.

Dados recentes apontam que populações com alto risco de pior prognóstico: idosos, portadores de doenças crônico-degenerativas, imunodeprimidos, tem algum tipo de alteração de status nutricional<sup>2,3</sup>.

Nesse contexto, emerge também o interesse na investigação acerca do papel de específicos nutrientes no equilíbrio da resposta imune<sup>4</sup>.

A partir daí, a riboflavina (vitamina B2), que tem efeito na manutenção do potencial redox da membrana plasmática de organelas do hospedeiro, surge nesse cenário à medida que suas propriedades biológicas possam ter repercussões nas infecções viróticas.

A riboflavina é precursora da FAD (Flavina Adenina Dinucleotídeo) e FMN (Flavina Mononucleotídeo), que atuando como coenzimas tem reconhecida ação central no metabolismo de nutrientes e nas reações de oxido-redução. A presença do anel ribitol reduzido, origina a FADH2 e a FMNH2 com alta afinidade de reação com o oxigênio molecular. A manutenção da Glutathione, principal agente antioxidante intracelular, em estado reduzido, também é dependente da FAD, que atua como coenzima da glutathione reductase<sup>5</sup>.

Atualmente, é reconhecido que na agres-

são viral, as mitocôndrias podem ser alvo direto do vírus, que parasita esta organela, e podem também sofrer dano na sua dinâmica organização devido ao estresse oxidativo, hipoxia, desregulação da homeostase do cálcio e estresse do retículo endoplasmático<sup>6</sup>.

Desta forma, essa revisão tem como objetivo apresentar os aspectos biomoleculares da riboflavina que possam fundamentar sua atuação nas infecções viróticas, inclusive na pandemia COVID-19.

## MÉTODO

Foi realizada uma busca da literatura, reunindo publicações do período: 2010 a 2020, norteadas pela pergunta: “Quais as propriedades da Riboflavina que poderiam fundamentar sua atuação nas infecções causadas por vírus, inclusive o SARS-CoV-2” acessando as bases de dados: Medline, Lilacs e Cochrane. Foram usadas as palavras-chaves: *Riboflavin*, *Covid-19*, *SARS-CoV-2*, *Viruses Infections*, *Mitochondria dysfunction*, que foram cruzadas entre si.

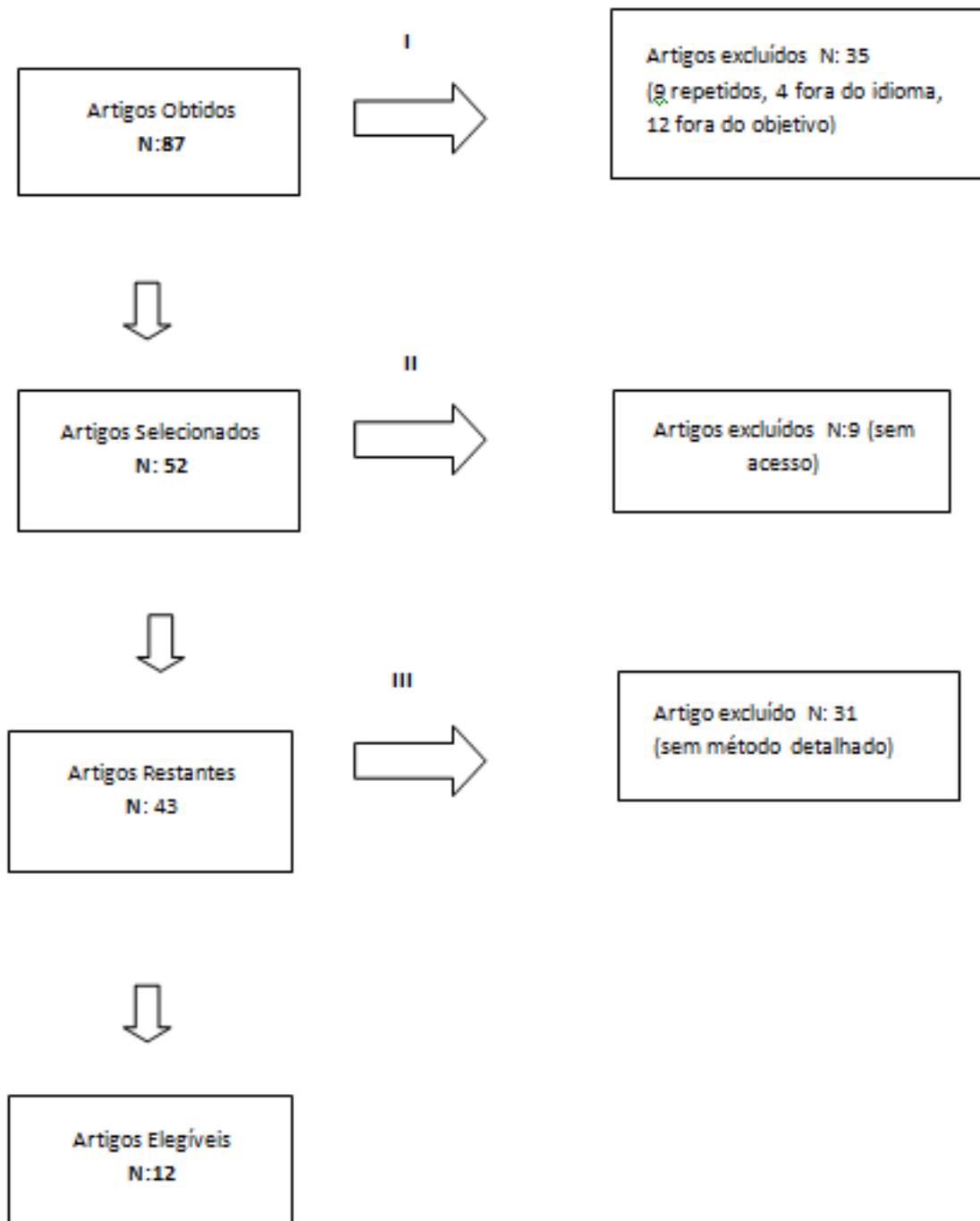
Após a leitura dos resumos, foram excluídos aqueles não redigidos nos idiomas: português, inglês, espanhol e francês e/ou que não possibilitassem o acesso ao artigo na íntegra.

Após a obtenção dos artigos, a leitura realizada por dois pesquisadores, de forma independente, excluiu os artigos que não estivessem dentro do eixo temático definido na pergunta norteadora desta pesquisa, bem como aqueles que não apresentaram descrição clara e detalhada da metodologia. Os resultados da busca foram apresentados em diagrama (Figura 1).

## RESULTADOS

A busca revelou 12 artigos elegíveis (Figura 1). Do total de artigos selecionados, 66,66% foram resultados que abordaram a redução de carga viral seguida pela administração de riboflavina in vitro; e 33,33 % referem-se a achados de redução de atividade inflamatória em modelo animal e redução de taxa de mortalidade em população infectada por vírus (Tabelas 1 e 2).

Figura 1. Diagramação da Busca dos Artigos Elegíveis



**Tabela 1.** Ação da Riboflavina na Redução da Carga Viral

Autor/ ano	Agentes Virais
Kheil SD et al /2016	MERS-CoV
Zhou ZY et al /2018	HBV (Hepatite B)
Keil SD et al /2015	FluAV (Influenza)/ HAV, HCV(Hepatitis) EMC (Encefalomiocardite)
Ragan et al /2020	SARS-CoV
Keil SD et al /2015	Citomegalovírus
Faddy et al /2015	Arbovírus
Cap AP et al /2016	Ebola
Shain D et al /2016	MERS-CoV

**Tabela 2.** Efeito Anti-Inflamatório da Riboflavina

Autor/ Ano	Método	Resultado
Mazur B/2016	Co-cultura de adipócitos e macrófagos mais LPS	Culturas impregnadas com B2: • Redução da Expressão de HMGB1 • Diminuição de TNF-alfa, IL6 • Aumento de IL10
Yam D/ 2020	Suplementação de vitaminas contendo B2 para pacientes com vírus Ebola	Diminuição da mortalidade, em especial, quando a terapia foi instituída nas primeiras 48hs de UTI
Menezes/2017	Modelo experimental de inflamação crônica submetidos à suplementação de B e Tiamina ou placebo	Ratos tratados obtiveram diminuição de TNF-alfa, citocinas pró-inflamatórias e potencializou atividade da dexametasona
Mazur B/2015	Camundongos com peritonite induzida tratados com B2 e outro grupo apenas com veículo	Os animais tratados tiveram uma redução da expressão de HMGB1 em macrófagos

Legenda: LPS = Lipopolissacarídeo, HMGB1 = High Mobility Group Box-1, TNF = Fator de necrose tumoral, IL = Interleucinas.

## DISCUSSÃO

A Riboflavina, vitamina hidrossolúvel do complexo B, precursora das flavoproteínas: Flavina mononucleotídeo (FMN) e Flavina-Adenina Dinucleotídeo (FAD), atua no controle do potencial redox celular<sup>5</sup>. Presente nos complexos I e II da cadeia respiratória, seu estado de carência está, intimamente, associado à disfunção mitocondrial concorrendo para a piora de diversos quadros patológicos que cursam com estresse oxidativo, inclusive os estados de infecção viral<sup>7</sup>.

A existência de disfunção mitocondrial resultante da agressão do vírus SARS-CoV[6], e a possibilidade de recuperação desta importan-

te organela pela riboflavina, podem igualmente reforçar a necessidade de sua suplementação na pandemia pelo SARS-CoV-2.

Em relação a isso, autores, enfaticamente, sugeriram a inclusão da riboflavina no complexo vitamínico administrado à pacientes com COVID-19. Segundo os autores, a ocorrência de estado de deficiência de riboflavina em idosos, população de alto risco para o COVID-19, e a redução da carga viral de MERS-CoV em plasma tratado com esta vitamina, fundamentam esta conduta clínica, que deve ocorrer o mais precocemente possível<sup>3</sup>.

Na realidade, trabalhos prévios desta-

cam que a hipovitaminose da riboflavina, mesmo quando ainda em estado subclínico, pode afetar o necessário equilíbrio da resposta imune. Sendo coenzima de transferases, desidrogenases, hidroxilases e outras enzimas, tem papel central no metabolismo de: lipídios e vitaminas (K, D, B12, B9, B6) o que explica porque sua deficiência pode interferir na eficácia destes nutrientes que também desempenham papel na imunidade do hospedeiro<sup>7</sup>.

Outros autores identificaram o efeito anti-inflamatório da riboflavina, isolada ou associada a outras vitaminas<sup>8-10</sup> o que pode ser de grande importância frente aos relatos de exacerbado processo inflamatório apresentado pelos pacientes em estado mais grave.

Aliado a isso, estudos prévios relataram que a suplementação de riboflavina a modelos animais, em doses supra-fisiológicas, é capaz de reduzir a expressão e liberação da proteína altamente inflamatória: HMGB1<sup>11</sup>. Esta proteína nuclear, de cadeia pequena, que liberada no espaço intercelular ativa o fator nuclear NF-KB induzindo o aumento de moléculas de adesão, citocinas pró-inflamatórias e fatores angiogênicos, está associada à tempestade de citocinas no COVID-19 e, pode se tornar um marcador que alerta para a severidade desta infecção viral<sup>12</sup>.

A presente revisão também apresentou um número razoável de ensaios *in vitro*, que revelaram ser a riboflavina capaz de reduzir a carga viral de SARS-CoV-2, e outros vírus em sangue e derivados: plasma e plaquetas<sup>13-20</sup>.

A Riboflavina, 7,8 dimetil-10(1-D-ribitol) isoaloxacina, é uma molécula termo estável, mas tem alta sensibilidade à luz, podendo alcançar seu potencial redox de 1,7 V. Assim, em estado excitado, a riboflavina gera substâncias reativas ao oxigênio (ROS) e pode danificar o DNA ou RNA de vírus, bactérias e outros microorganismos<sup>21</sup>.

No atual momento da pandemia de Covid-19, o conhecimento de tal propriedade da riboflavina também tem especial importância no tratamento de sangue e derivados, a fim de manter a segurança no processo de transfusão.

## CONCLUSÃO

Esta revisão apresentou um conjunto de evidências que reforça a importância do status nutricional do hospedeiro, o que pode ter profunda influência sobre a virulência do agente agressor e o desfecho clínico. Ao mesmo tempo indicou a possibilidade da riboflavina contribuir para a preservação das organelas, em especial a mitocôndria que é muito afetada na infecção viral.

Apesar do reduzido número de ensaios *in vivo* referentes à administração da riboflavina, os relatos de seu efeito antiviral e, em especial, sua habilidade em controlar a expressão e liberação de proteínas altamente inflamatórias como a HMGB1, sugere que esta vitamina possa ser incorporada na composição de complexo multivitamínico a ser administrado em pacientes com COVID-19, como estratégia preventiva e/ou de suporte no manejo da sepse, endotoxemia, e na falência generalizada dos órgãos.

## REFERÊNCIAS

1. Guo Y R.,Cao QD.,Hong Z S et al.The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak - an update on the status. *Medical Military Research*2020;7:11(2020).
2. Zabetakis I.,Lordan R.,Norton C et al.Covid-19:The inflammation link and the role of Nutrition on Potential Mitigation.*Nutrients*,2020.12(5):1466.
3. Zhang L&Liu Y.Potential interventions for novel coronavirus in China:A systematic review.*J Med.Virol* 2020;92:479-490.
4. Xu K.,Shen Y.,Hu S et al.Management of corona virurs disease-19(COVID-19) :the Zhejiang experience Zhejiang. 2020 May 25;49(2):147-157.
5. Franca CF,Vianna LM. Vitaminas do complexo B, cognição e hiper-homocisteinemia. *Revista de Neurociências*.2012; 20(1): 88-93.
6. Mohsin Khan, Gulam Hussain Syed, Seong-Jun Kim et al.Mitochondrial dynamics and viral infections: a close nexus.*Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2015; Oct; 1853(10): 2822-2833.
7. Pinto J. Riboflavin. *Advances in Nutrition*2016; 7(5):973-975.
8. Mazur B &Pochic E.Riboflavin reduces pro-inflammatory activation of adipocyte-macrophage culture, potential application of B2 enrichment for attenuation of insulin resistance and metabolic syndrome development. *Molecules* 2016;15: 21(12):1724.
9. Yam D, Aluisio AR., Perera SM et al.Association between multivitamin supplementation and mortality among patients with Ebola virus disease: An international multisite cohort study. *Afr J Emerg Med.* 2020; Mar;10(1):23-29.
10. Menezes RR.,Godin AM.,Rodrigues FF et al.Thiamine and Riboflavin inhibit production of cytokines and increase the anti-inflammatory acivity of corticoesteroid in achronic model of inflammation.*Pharmacol* 2017;69(5):1036-1043.

11. Mazur B, Pocheć E. HMGB1 Inhibition During Zymosan-Induced Inflammation: The Potential Therapeutic Action of Riboflavin. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016; 64: 171-176.
12. Street ME. HMGB1: A Possible Crucial Therapeutic Target for COVID-19? *Horm Res Paediatr* 2020; May, 1-3.
13. Keil SD, Bowen R, Marschner S. Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment. *Transfusion*. 2016; Dec;56 (12):2948-2952.
14. Zhou ZY, Bi XX. Evaluation of the inactivation effect of riboflavin photochemical method on duck hepatitis B virus. *Exp Ther Med*. 2018; Jan;15(1):751-754.
15. Keil SD, Bengrine A, Bowen R, Marschner S, Hovenga N, Rouse L, Gilmour D, Duverlie G, Goodrich RP. Inactivation of viruses in platelet and plasma products using a riboflavin-and-UV-based photochemical treatment. *Transfusion*. 2015; Jul;55(7):1736-44.
16. Ragan I, Hartson L, Pidcoke H, Bowen R, Goodrich R. Pathogen reduction of SARS-CoV-2 virus in plasma and whole blood using riboflavin and UV light. *PLoS One*. 2020 May 29;15(5):e0233947.
17. Faddy HM, Prow NA, Fryk JJ, Hall RA, Keil SD, Goodrich RP, Marks DC. The effect of riboflavin and ultraviolet light on the infectivity of arboviruses. *Transfusion*. 2015; Apr;55(4):824-31.
18. Keil SD, Saakadze N, Bowen R, Newman JL, Karatela S, Gordy P, Marschner S, Roback J, Hillyer CD. Riboflavin and ultraviolet light for pathogen reduction of murine cytomegalovirus in blood products. *Transfusion*. 2015; Apr;55(4):858-63.
19. Cap AP, Pidcoke HF, Keil SD, Staples HM, Anantpadma M, Carrion R Jr, Davey RA, Frazer-Abel A, Taylor AL, Gonzales R, Patterson JL, Goodrich RP. Treatment of blood with a pathogen reduction technology using ultraviolet light and riboflavin inactivates Ebola virus in vitro. *Transfusion*. 2016; Mar; 56 Suppl 1(Suppl 1):S6-15.
20. Shawn D, Bowen R, Marschner S. Inactivation of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Plasma Products Using a Riboflavin-Based and Ultraviolet Light-Based Photochemical Treatment. *Transfusion* 2016;56(12):2948-2952.
21. Souza A C S., Ferreira C V., Jucá M B et al. Riboflavina: uma vitamina multifuncional. *Quím. Nova* 2005;28 (5). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000500028>.