AVALIAÇÃO SENSÓRIO-MOTORA

EM DOENÇAS INFECCIOSAS NA AMAZÔNIA

Organizadores:
LUCIENY DA SILVA PONTES
GIVAGO DA SILVA SOUZA

2025

Pascal
Editora

Lucieny da Silva Pontes
Givago da Silva Souza

AVALIAÇÃO SENSÓRIO-MOTORA EM DOENÇAS INFECCIOSAS NA AMAZÔNIA

Editora Pascal
2025

2025 - Copyright© da Editora Pascal

Editor Chefe: Prof. Dr. Patrício Moreira de Araújo Filho
Edição e Diagramação: Eduardo Mendonça Pinheiro
Edição de Arte: Marcos Clyver dos Santos Oliveira
Bibliotecária: Rayssa Cristhália Viana da Silva – CRB-13/904
Revisão: Autores

Conselho Editorial
Drª. Mireilly Marques Resende
Drª. Eliane Rosa da Silva Dilkin
Dr. George Alberto da Silva Dias
Drª. Priscila Xavier de Araújo
Drª. Maria Raimunda Chagas Silva
Drª. Luciara Bilhalva Corrêa
Drª. Luana Martins Cantanhede
Dr. Roberto César Duarte Gondim

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P814a

Coletânea Avaliação sensório-motora em doenças infecciosas na Amazônia / Lucieny da Silva Pontes e Givago da Silva Souza (Orgs). São Luís - Editora Pascal, 2025.

137 f. : il.: (Avaliação sensório-motora em doenças infecciosas na Amazônia; v. 1)

Formato: PDF

Modo de acesso: World Wide Web

ISBN: 978-65-6068-146-0

D.O.I.: 10.29327/5550905

1. Avaliação sensório-motora. 2. Doenças infecciosas. 3. Atenção à saúde. 4. Amazônia. I. Pontes, Lucieny da Silva. II. Souza, Givago da Silva. III. Título

CDU: 616.8-009.11:616.9(81-1)

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2025
www.editorapascal.com.br

O homem, como um ser histórico, inserido num permanente movimento de procura, faz e refaz o seu saber.

(Paulo Freire)

DEDICATÓRIA

Essa obra é dedicada a todos aqueles que devotam a sua vida em busca de respostas para a interpretação de fenômenos biológicos, aprendem a produzir conhecimento ao mesmo tempo em que precisam lidar e controlar suas próprias emoções, assim mudam o rumo da sua história.

AGRADECIMENTO

Primeiro de tudo agradecemos à DEUS, pois a fé na existência de um ser superior que olha por nós, sempre nos fez acreditar na capacidade de superar limites, de resignar as adversidades e seguir reaprendendo.

Segundo nós agradecemos aos pesquisadores que disponibilizaram seu tempo, estudo e dedicação para a realização dessa obra.

Por fim, aos nossos familiares que nos ensinaram que a aprendizagem é um elemento modificador da nossa história.

PREFÁCIO

Falar sobre Doenças Infecciosas da Amazônia é um tema de grandiosa importância para o entendimento do processo saúde-doença, não apenas no cenário nacional, mas para a compreensão das relações entre os micro-organismos, o ser humano e as alterações no meio ambiente; nesta faixa dos trópicos.

Os professores doutores, Givago da Silva Souza e Lucieny da Silva Pontes, tiveram a feliz iniciativa ao reunirem novos e consagrados estudiosos em Doenças Tropicais da Amazônia, para apresentarem seus estudos acerca das alterações/disfunções nas relações parasitas-hospedeiros das principais doenças infecciosas da Amazônia.

A obra AVALIAÇÃO SENSÓRIO-MOTORA EM DOENÇAS INFECCIOSAS NA AMAZÔNIA nos permite ter um olhar sensível e criterioso sobre as repercussões biopsicossociais na saúde do homem amazônida. A análise das interações entre micro-organismos e o homem, gerando na maioria das vezes o seu adoecimento, foi descrito nesta obra pela participação efetiva de bactérias, vírus e outros parasitas que são capazes de produzir desde sequelas numa gradação de leves à graves, até culminarem com a morte humana.

Os estudos envolvendo paciente infectados por HIV, HTLV-1 e SARS-CoV-2, bem como, os pacientes com Toxoplasmose, Malária, Sífilis Congênita e Hanseníase nos permitem desenvolver reflexões críticas sobre questões de saúde numa perspectiva do processo saúde-doença e suas alterações funcionais sensório-motoras.

Por estas razões, entre outras que se revelam no contexto deste livro, é com orgulho e grata satisfação que apresento e recomendo a presente obra. A todos, uma excelente leitura!

Prof. Dr. Manoel Gionovaldo Lourenço[1]

Universidade do Estado do Pará

1 O Professor Doutor Manoel Gionovaldo Lourenço infelizmente faleceu 6 meses após ter escrito este prefácio. O professor Gionovaldo foi para muitos alunos e colegas uma das primeiras referências no cenário da fisioterapia paraense a estar envolvido com pesquisa científica e na formação Stricto Sensu, além de ter sido um dos primeiros fisioterapeutas com doutorado no estado. Depois dele, dezenas de outros fisioterapeutas seguiram carreira acadêmica e com formação de doutorado.

ORGANIZADORES

Lucieny da Silva Pontes

Fisioterapeuta. Docente da Universidade do Estado do Pará. Professora do Programa de Pór Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional da UEPA. Diretora de Programas e Projetos Educacionais. Fisioterapeuta. Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo. Doutora em Doenças Tropicais pela Universidade Federal do Pará. Tem experiência em Fisiologia e Reabilitação com ênfase em Neurofisiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: (i) controle postural. (ii) desenvolvimento infantil. (iii) neurociência cognitiva. (iv) inovações tecnológicas.

Givago da Silva Souza

Fisioterapeuta. Docente da Universidade do Estado do Pará. Professor permanente dos programas de pós-graduação de Neurociência e Biologia Celular, Neurociências e Comportamento, Doenças Tropicais e em Saúde na Amazônia. Fisioterapeuta e Biólogo. Mestre e Doutor em Neurociências e Biologia Celular pela Universidade Federal do Pará. Tem experiência em Fisiologia com ênfase em Neurofisiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: (i) sistemas sensoriais e motores. (ii) epidemiologia da exposição ao mercúrio das populações amazônicas. (iii) controle postural.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....12
Givago da Silva Souza
Lucieny da Silva Pontes

CAPÍTULO 1 14
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE NO CONTEXTO DAS DOENÇAS INFECCIOSAS
Cristina Maria Maués da Costa
Lilian Pereira da Silva Costa
Saul Rassy Carneiro

CAPÍTULO 2.....22
A DOENÇA HANSÊNICA
Diego Vinicius da Costa Novais
Thomaz Xavier Carneiro
Marília Brasil Xavier

CAPÍTULO 3.....29
AVALIAÇÃO SENSÓRIO-MOTORA EM HANSENÍASE
André dos Santos Cabral
Geovanna Lemos Lopes
Luciane Lobato Sobral Santos

CAPÍTULO 4 37
DESENVOLVIMENTO DE ÓRTESES DE BAIXO CUSTO PARA PACIENTES HANSENIANO
Jorge Lopes Rodrigues Júnior
Nonato Márcio Custódio Maia Sá
Estéfane Costa Silva
Hélder Clay Fares Santos Júnior
Jorge Lopes Rodrigues Neto
Israel Fernandes França Cunha

CAPÍTULO 5.....46
INFECÇÃO PELO HTLV-1: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS
Biatriz Araújo Cardoso Dias
George Alberto da Silva Dias
Hellen Thaís Fuzii

CAPÍTULO 6.....55
AVALIAÇÃO DO CONTROLE URINÁRIO DE PACIENTES INFECTADOS
Érica Carneiro Feio
Tainá Alves Teixeira
Cibele Nazaré Câmara Rodrigues

CAPÍTULO 7.....61
AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO E DO CONTROLE POSTURAL EM PACIENTES INFECTADOS POR HIV
Lucieny da Silva Pontes
Stephanie Araújo Chucre Yashino
Bruno Giovanni Silva
Renan da Costa Maués
Anselmo de Athayde Costa e Silva

CAPÍTULO 8 69
MANIFESTAÇÕES AUTONÔMICAS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES VIVENDO COM HIV
Marcio Clementino de Souza Santos
Silvia Maria Sobral Oliveira
Rodrigo Santiago Barbosa Rocha

CAPÍTULO 9.....78
CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E ELETROFISIOLÓGICA MULTIFOCAL DA RETINA DE PACIENTE COM TOXOPLASMOSE OCULAR
Lorrana Souza Azevedo
Márcio Augusto Moraes Alvarez
Alexandre Antônio Marques Rosa
Givago da Silva Souza

CAPÍTULO 10.....88
COVID-19 AGUDA E DE LONGA DURAÇÃO: A COMPLEXIDADE DA DISFUNÇÃO MUSCULAR
Camilla Costa Silva
Juarez Antônio Simões Quaresma
Luiz Fábio Magno Falcão

CAPÍTULO 11.....100
AVALIAÇÃO DAS DISFUNÇÕES OLFATIVAS EM PACIENTES DE COVID-19
Alna Carolina Mendes Paranhos
Ápio Ricardo Nazareth Dias
Gisele Vieria Hanneman Koury
Givago Silva Souza

CAPÍTULO 12 111
AVALIAÇÃO E INTERVENÇÃO RESPIRATÓRIA NA COVID-19
Ápio Ricardo Nazareth Dias
Luiz Euclides Coelho de Souza Filho
Luiz Fábio Magno Falcão
Valéria Marques Ferreira Normando

CAPÍTULO 13 119
AVALIAÇÃO NEUROMOTORA DE PACIENTE COM SÍFILIS CONGÊNITA
Dayse Danielle de Oliveira Silva
Soanne Chyara Soares Lira

CAPÍTULO 14 128
MALÁRIA: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS
Ana Maria Revorêdo da Silva Ventura
Flávia Marques Santos
Janaina Maria Setto
Maria Deise de Oliveira Ohnishi
Rosana Maria Feio Libonati

INTRODUÇÃO

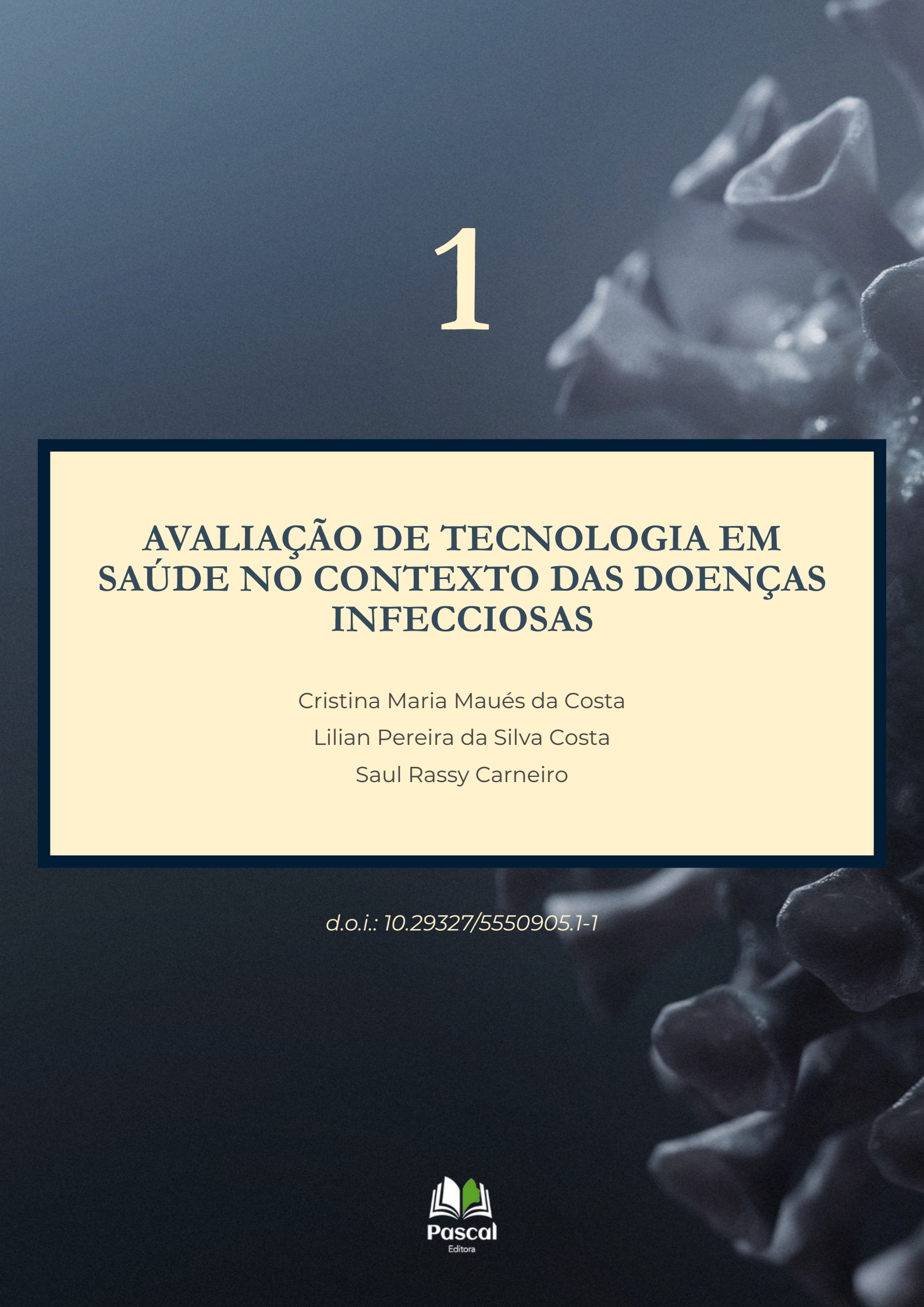
Givago da Silva Souza
Lucieny da Silva Pontes

Pascal
Editora

O presente livro representa mais do que aquilo que está escrito em suas páginas. Ele representa o resultado do que a Educação de qualidade pode fazer na vida de pessoas de diferentes origens, mas que tinham em comum a participação no ensino superior em Belém do Pará nas últimas 3 décadas.

Esse livro é de caráter multiprofissional, mas como temos uma maioria de autores com formação em fisioterapia, gostaríamos de chamar a atenção que até o final da década de 2000-2010 o número de fisioterapeutas com doutorado em Belém do Pará era pequeno, a ponto de contar na palma das mãos. Apenas um pouco mais de 10 anos depois, o número de fisioterapeutas com doutorado e realizando pesquisas ativamente em suas instituições de ensino (onde inclusive já tinham sido discentes) já chega em torno de 5 dezenas e caminhando para mais. Com as demais profissões, aconteceu algo parecido. Hoje há um cenário efervescente de produção científica na área da saúde na cidade de Belém do Pará, que se nos contassem em qualquer momento da década de 1990 teria sido difícil de acreditar. Parabéns para gestores das universidades, docentes e discentes que resolveram apostar no improvável e fomentaram a formação acadêmica na região mais pobre de um país cheio de desigualdades.

Ao longo desse processo de formação, a grande maioria desses pesquisadores ganhou experiência na produção de conhecimento, especialmente na avaliação sensório-motora de pacientes que apresentavam doenças infectocontagiosas endêmicas na região amazônica. Foram muitos os trabalhos oriundos das dissertações e teses dos autores do presente livro nessa temática, o que nos trouxe a confiança para convidá-los para colocar nesse livro um pouco do conhecimento produzido ao longo desse cenário que pudemos vivenciar.



1

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE NO CONTEXTO DAS DOENÇAS INFECCIOSAS

Cristina Maria Maués da Costa
Lilian Pereira da Silva Costa
Saul Rassy Carneiro

d.o.i.: 10.29327/5550905.1-1

Pascal
Editora

A Avaliação de Tecnologias em Saúde e suas Aplicações em Políticas Públicas

Avaliação de tecnologias em saúde (ATS) é definida como o processo de síntese das melhores evidências científicas para apoiar a tomada de decisão em um processo que envolve a ação em saúde, contudo, diversos autores têm definido ATS como meios de construção de consensos para respaldar as determinações que envolvem os direcionamentos de objetos relacionados à saúde, quer seja por meio de processos, fluxos de trabalho, equipamentos empregados ou recursos terapêuticos que porventura possa tomar parte como atores na melhor assistência oferecida à população. Ainda conforme os autores, a elaboração desses processos de avaliação de tecnologias em saúde ATS se dá de forma sistemática, impessoal e isenta de tendências ou vieses; embasa-se nos registros científicos mais rigorosos que recomendam a tomada de decisão relativa ao que se está avaliando. Obviamente, tal construção é operada por pessoal qualificado para tal análise, de maneira que a comprovação científica se aproxime, o máximo possível, do consenso científico que se encontra após os diversos trabalhos acerca do respectivo tema.

Ao considerarmos que as ATS são campos de ação multiprofissionais que visam subsidiar a implementação de condutas e ações em saúde a partir de espectros econômicos, sociais, éticos, assistenciais e clínicos. Uma das principais questões a serem abordadas é quanto à utilização de uma determinada tecnologia nas diversas conjunturas socioeconômicas manifestadas pelos países do globo; como homogeneizar um fluxo assistencial diante de realidades tão díspares e heterogêneas?

Precisa-se compreender que a busca pela oferta dos melhores meios de trabalho, diagnóstico e assistência em saúde podem gerar processos judiciais legítimos que obrigam os sistemas de saúde do mundo a decidir pela oferta de tecnologias caras e pouco acessíveis a grande parte da população coberta pelos sistemas de saúde (especialmente aqueles subsidiados pelo Estado).

No Brasil, uma das diretrizes do Sistema único de Saúde é a descentralização da saúde juntamente com o atendimento integral nas diversas áreas as quais envolvem desde ações de prevenção de doenças e promoção de saúde até aquelas de caráter curativo, portanto, tal processo de descentralização permite que estados e municípios tenham autonomia no emprego dos recursos de saúde de modo a priorizar aspectos relativos às realidades regionais de cada um. Nesse espectro, um dos principais papéis de apoio cabe à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), pois ela tem o poder de regular a entrada da tecnologia no mercado, demanda informação quanto à segurança, benefício, indicação de uso e preço a ser praticado no mercado para autorizar a comercialização (registro) da tecnologia no país. Pode-se definir o espectro de ATS segundo a seguinte figura, onde:

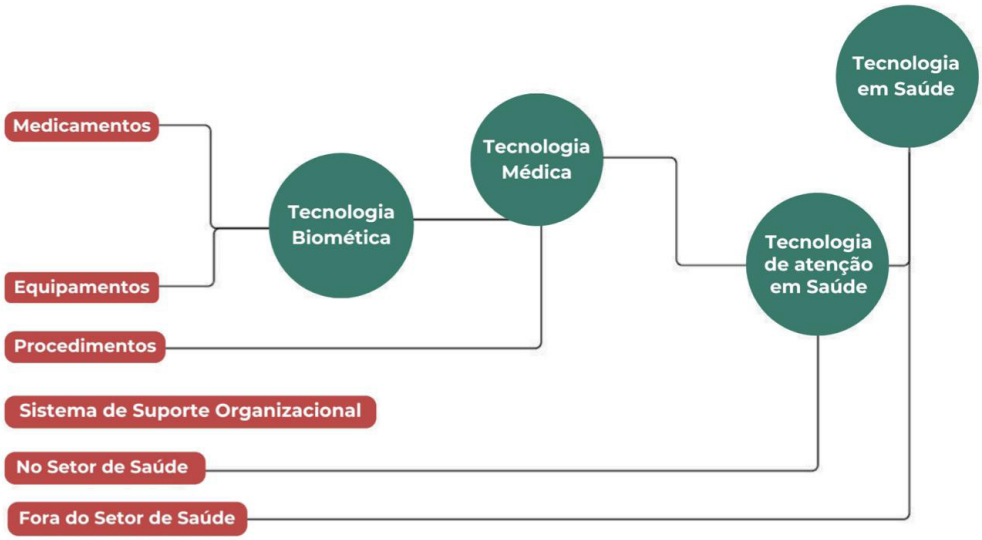


Figura 1. O Espectro da Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Uma vez registrada, a incorporação da tecnologia no SUS é regulamentada pela Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde (SAS/MS) onde informações relativas ao emprego da tecnologia, custo, população beneficiada e aplicabilidade estimada são mensuradas, a fim de subsidiar as determinações governamentais que oferecerão o serviço à sociedade.

Ao considerarmos que a abrangência da conduta em saúde deve se estender à cobertura pelo SUS a toda a população, lança-se a óbvia problemática de gestão: "como dispor dos recursos necessários para tal implantação sem impactar nas políticas já consolidadas e integradas há mais tempo?"

Neste sentido, o governo federal enfatiza que: *"para distribuir os recursos para os três níveis de atenção (primário, secundário e terciário), o gestor deve considerar questões como:*

- Quais os problemas de saúde da população? − Das tecnologias disponíveis no mercado, quais poderão responder às necessidades da população?
- As tecnologias identificadas como necessárias irão funcionar (gerar o benefício esperado) para a população local?
- Os recursos disponíveis serão suficientes para oferecer a tecnologia a todos que dela necessitam?
- Como distribuir os recursos, considerando questões éticas e sociais relativas à utilização dessas tecnologias?
- A quem e como deverão ser oferecidas as tecnologias?
- Uma vez distribuídos os recursos e incorporadas as tecnologias identificadas como necessárias, os efeitos em saúde esperados estão sendo alcançados?"

Fica evidente que diante de tantas questões, o gestor se encontra em uma situação de tomada de decisão, onde se faz necessário a assessoria especializada no assunto, a fim de oferecer-lhe os melhores respaldos científicos para decidir sobre a adoção ou não da tecnologia em questão. É importante salientar que, embora, o aspecto econômico deva ser avaliado, este não deve ser nunca a prioridade que determinará a adoção ou abandono do que se está a avaliar; a isso caberá uma análise aprofundada da realidade social e regional da população afetada para que a importância e impacto da medida seja mensurado sob a óptica dos principais beneficiados com a política a ser adotada, nesse caso a sociedade.

Considerando que o gestor em saúde necessita contar com uma equipe que possa municiá-lo de informações relevantes acerca da doação de tais tecnologias, fica a questão sobre o que se deve avaliar para adotar uma conduta em saúde no SUS? Desse modo, podemos apresentar os seguintes aspectos a serem considerados quando da avaliação das tecnologias em saúde:

> ***Eficácia*** *– probabilidade de que indivíduos de uma população definida obtenham um benefício da aplicação de uma tecnologia a um determinado problema em condições ideais de uso.*
>
> ***Efetividade*** *– probabilidade de que indivíduos de uma população definida obtenham um benefício da aplicação de uma tecnologia a um determinado problema em condições normais de uso.*
>
> ***Risco*** *– medida da probabilidade de um efeito adverso ou indesejado e a gravidade desse efeito à saúde de indivíduos em uma população definida, associado ao uso de uma tecnologia aplicada em um dado problema de*

saúde em condições específicas de uso.

***Segurança** – risco aceitável em uma situação específica.*

***Custos** – custo (de oportunidade) em saúde é o valor da melhor alternativa não concretizada em consequ*ência de se utilizarem recursos escassos na produção de um dado bem e/ou serviço.

***Impacto social, ético e legal –** são todos os impactos não relacionados à efetividade, à segurança e aos custos, incluindo as consequ*ências econômicas secundárias para indivíduos e comunidades.» (Adaptado de Brasil, 2009).

Apesar da diversidade metodológica utilizada para a avaliação de tecnologias em saúde, algumas etapas parecem se apresentar como pontos em comum para a viabilidade do processo, são elas:

- identificar as tecnologias candidatas e estabelecer as prioritárias;

Definir o problema a ser avaliado;

- determinar o cenário epidemiológico da avaliação;
- recuperar a evidência científica disponível para apoiar a tecnologia;
- obter novos dados primários (se necessário) da tecnologia em questão;
- interpretar a melhor evidência científica disponível (ensaios clínicos randomizados e controlados e/ou revisões sistemáticas com, ou sem meta-análises), em alguns casos podemos utilizar os estudos clínicos não controlados;
- sintetizar a evidência por um método aceito e de validade mundialmente;
- apresentar os resultados e formular as recomendações;
- disseminar os resultados das recomendações;
- monitorar o impacto.

Cabe destacar ainda que o sucesso de uma política de ATS no SUS irá demandar ações, que visem viabilizá-las na realidade brasileira:

1. Sensibilização dos gestores para a importância da ATS como ferramenta de orientação técnica e científica no emprego das políticas públicas;
2. Investimento em qualificação de recursos humanos em ATS;
3. Esclarecimento dos profissionais de saúde sobre aspectos econômicos e sociais da incorporação ou mudança das tecnologias em saúde;
4. Estabelecimento de critérios objetivos que respaldam a incorporação de novas tecnologias ou a mudanças daquelas que são obsoletas;
5. Cooperação intersetorial e, por vezes, internacional, na elaboração de diretrizes de apoio e respaldo à ATS;
6. Desenvolvimento de repositórios para a publicação dos pareceres relativos às tecnologias;
7. Criação e integração de bancos de dados para a disseminação das tecnologias avaliadas.

O Papel da CONITEC

No Brasil, o marco legal da ATS foi a Lei n.º 12.401, de 28 de abril de 2011 (BRASIL, 2011), que alterou a Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Dentre os itens relevantes desta Lei, destacamos a obrigatoriedade de que a dispensação de medicamentos e produtos de interesse para a saúde estejam consoantes às diretrizes terapêuticas, definidas em protocolo clínico para a doença ou o agravo à saúde a ser tratado. No qual os Protocolos Clínicos e as Diretrizes Terapêuticas (PCDT) deveriam estabelecer os medicamentos ou produtos necessários nas diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha.

Desde então, o arcabouço de todas as incorporações, exclusões ou alterações no SUS, de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração dos PCDT são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, através da instauração de processo administrativo, a serem concluídos em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

O Decreto n.º 7.646, de 21 de dezembro de 2011, dispôs sobre a CONITEC no SUS, sobre sua responsabilidade de emissão de relatórios e pareceres conclusivos destinados a assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração, pelo SUS, de tecnologias em saúde, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da RENAME.

São diretrizes da CONITEC:

> I - a universalidade e a integralidade das ações de saúde no âmbito do SUS com base no melhor conhecimento técnico-científico disponível;
>
> II - a proteção do cidadão nas ações de assistência, prevenção e promoção à saúde por meio de processo seguro de incorporação de tecnologias pelo SUS;
>
> III - a incorporação de tecnologias por critérios racionais e parâmetros de eficácia, eficiência e efetividade adequados às necessidades de saúde; e
>
> IV - a incorporação de tecnologias que sejam relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde, baseadas na relação custo-efetividade.

O Decreto estabeleceu ainda a composição da CONITEC, em um Plenário e uma Secretaria Executiva, conforme figura 2 abaixo:

Figura 2. Composição da CONITEC

Fonte: https://www.gov.br/conitec/pt-br

Dos Processos Administrativos recebidos pela CONITEC até o encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS) para a tomada de decisão sobre a incorporação, existem diversos atores e um fluxo estabelecido.

Exemplos de ATS em Doenças tropicais no SUS

No cenário das doenças tropicais, que também são conhecidas como doenças negligenciadas, como a malária, a doença de Chagas, a leishmaniose tegumentar, tuberculose, hanseníase, endêmicas na região amazônica, são necessárias diretrizes que levem em considerações as melhores evidências, a fim de possibilitar a utilização dos recursos financeiros do SUS de modo eficiente, garantindo o melhor cuidado em saúde para a população brasileira.

No contexto da crescente disseminação da saúde baseada em evidências nas últimas duas décadas no Brasil, atrelada a uma maior organização do Estado nesse processo de avaliação de tecnologias em saúde no processo de tomada de decisão no SUS, o plenário da CONITEC vem desempenhando importante papel na aprovação de diretrizes e relatórios para orientar gestores e profissionais de saúde do SUS.

Para sua avaliação, a CONITEC deve considerar se a tecnologia é relevante para o cidadão e para o sistema de saúde brasileiro. Os pareceres que embasam os relatórios da CONITEC consideram evidências científicas primariamente sobre as questões de segurança e eficácia da tecnologia, que compõem o Parecer Técnico-Científico (PTC), e em seguida as relações de custos, que compõem a Análise de Impacto Orçamentário (AIO), a fim de ser avaliada a incorporação ou desincorporação da tecnologia pelo SUS.

Todas as decisões iniciais da CONITEC precisam passar por consulta pública, e após é

emitido relatório final.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela CONITEC, segundo o Decreto n.º 7.646/2011, deve ser apresentada de tecnologia já aprovada e registrada na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

O DGITS (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde) tem como atribuições acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da CONITEC e contribuir para a promoção do acesso e do uso racional de tecnologias seguras e eficientes, dentre outras.

Algumas decisões da CONITEC em direção às doenças tropicais:

DOENÇA DE CHAGAS

Em 2018, foi aprovado pela CONITEC o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da Doença de Chagas no seu Relatório de Recomendação n.º 305.

Dentre as principais recomendações do protocolo clínico destacam-se:

1. A utilização de antiparasitários (benznidazol ou nifurtimox) no tratamento de indivíduos com doença de Chagas na fase aguda, uma vez que a evidência científica demonstrou que pelo menos 40% dos pacientes apresentavam negativação dos testes diagnósticos com a terapia, havendo estudos que relataram 100% de exames sem evidência do agente etiológico.
2. A utilização de benzonidazol em crianças e adolescentes com doença de Chagas em fase crônica indeterminada onde foi realizada revisão sistemática com metanálises e que registrou a negativação de 48% do grupo que recebeu a terapia vs 12% do grupo que recebeu placebo, o risco relativo foi de 4 sendo a pior situação com RR 2,6 e a melhor 4,8 (IC 95%).

TUBERCULOSE

Em 2019, após solicitação do Ministério da Saúde, via Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis/Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, a CONITEC aprovou o relatório de incorporação da bedaquilina 100 mg para pacientes com tuberculose resistentes a rifampicina (RR-TB), multirresistentes (MDR-TB) e extensivamente resistentes (XDR-TB) no SUS. A decisão final da CONITEC ficou condicionada à apresentação de dados de vida real, conforme preconizado pela Portaria SCTIE-MS n.º 36/2020 .

Atualmente, está sendo realizada a atualização da recomendação sobre o tratamento da tuberculose multirresistente e extensivamente resistente na vigência do uso de bedaquilina e/ou delamanida. A elaboração de revisões sistemáticas com meta análises sugere que os pacientes tendem a apresentar negativação mais rápida do exame de escarro quando o tratamento envolve as drogas em questão.

É importante salientar que as novas recomendações serão publicadas em 2023 e possivelmente as diretrizes da adoção das referidas terapias devem sofrer alterações quanto à sua incorporação no arsenal terapêutico do SUS.

MALÁRIA

Em 2017, a CONITEC aprovou o relatório sobre a exclusão do medicamento artemeter para o tratamento de malária grave, cuja demandante era a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).

O PTC indicou que a terapia com artesunato injetável era uma melhor opção terapêutica que o artemeter injetável para o tratamento da malária grave, em termos de eficácia, efetividade e segurança. A partir de uma revisão sistemática da Cochrane, o relatório mostrou que o risco de mortalidade por todas as causas foi significativamente menor com o artesunato do que com o artemeter. O artesunato reduziu o risco de hipoglicemia, como evento adverso aos tratamentos, em relação ao artemeter. Embora o custo de tratamento com artesunato 60 mg/mL fosse maior do que com o artemeter 80 mg/ml, o demandante informou que não iria aumentar a quantidade de artesunato comprada, visto que os casos de malária grave estavam diminuindo na época da análise.

SÍFILIS CONGÊNITA

Em 2015, a plenária da CONITEC recomendou a manutenção da penicilina benzatina para prevenção da sífilis congênita durante a gravidez. O relatório concluiu que os estudos de revisão sistemática e observacionais (coorte) apoiavam a penicilina benzatina como altamente eficaz e segura na redução dos eventos adversos na gravidez, relacionados à sífilis materna, e na prevenção da sífilis congênita, e que o receio de ocorrência de reação anafilática não encontrava sustentação científica para determinar o impedimento da terapia com penicilina.

REFERÊNCIAS

BANTA, David; ALMEIDA, Rosimary T. The development of health technology assessment in Brazil. ***International Journal of Technology Assessment in Health Care***, v. 25, n. SUPPL.S1, p. 255–259, 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. *Avaliação de Tecnologias em Saúde: Ferramentas para a Gestão do SUS*. [S.l: s.n.], 2009. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_tecnologias_saude_ferramentas_gestao.pdf>.

BRASIL A. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm. Acesso em: 26 SET. 2022.

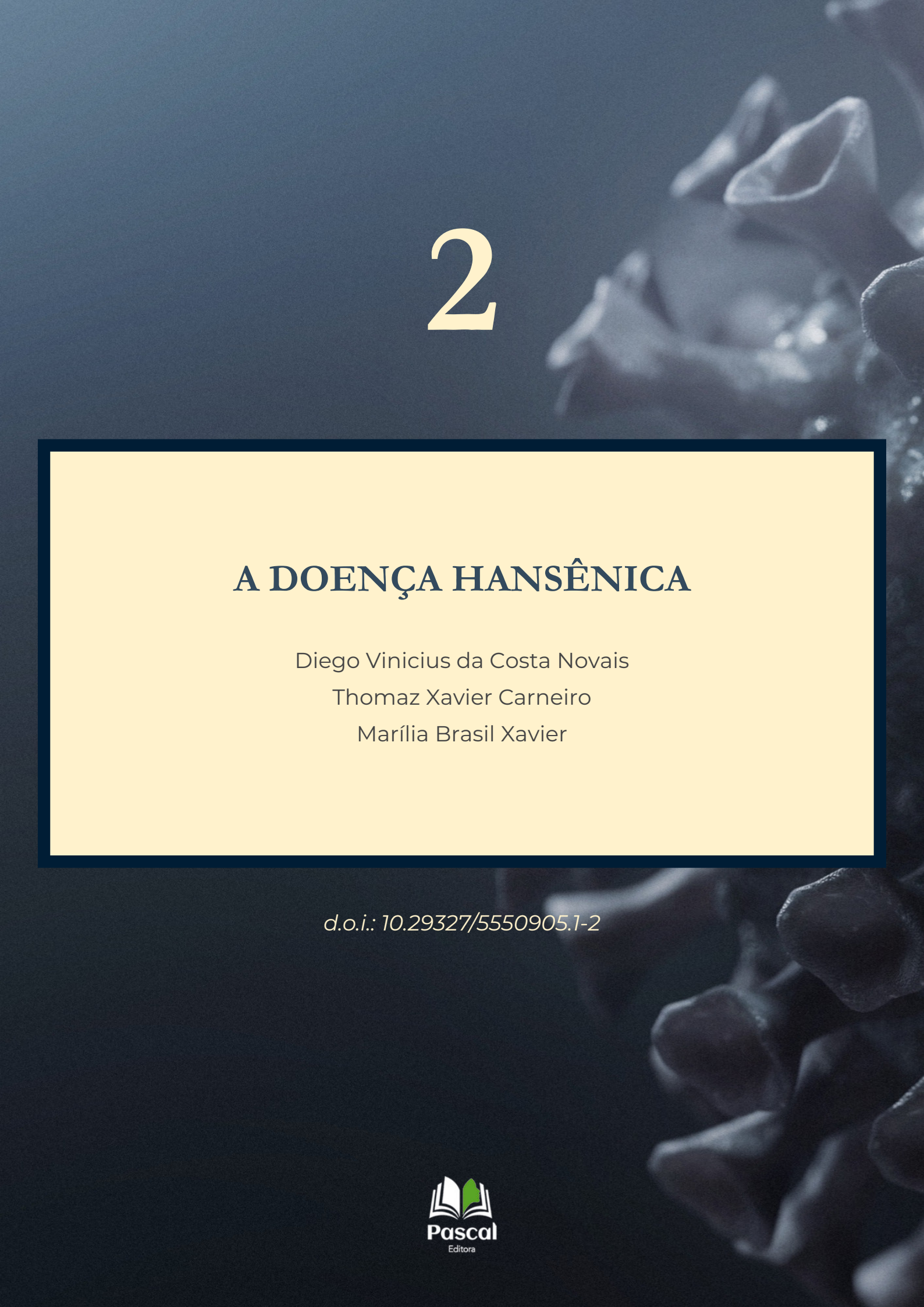
BRASIL B.Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7646.htm

DE AGUIAR PEREIRA, Claudia Cristina; DOS SANTOS RABELLO, Renata; ELIAS, Flávia Tavares Silva. Hospital-based health technology assessment in Brazil: An overview of the initial experiences. ***International Journal of Technology Assessment in Health Care***, v. 33, n. 2, p. 227–231, 2017.

CONITEC. Disponível em:https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/conheca-a-conitec. Acesso em: 26 SET. 2022.

GOODMAN, Clifford S. *Introduction to Health Technology Assessment*. [S.l: s.n.], 2014. Disponível em: <https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10104.html>.

LIAROPOULOS, L. Do we need "care" in technology assessment in health care? ***International journal of technology assessment in health care***, v. 13, n. 1, p. 125–127, 1997.



2

A DOENÇA HANSÊNICA

Diego Vinicius da Costa Novais
Thomaz Xavier Carneiro
Marília Brasil Xavier

d.o.i.: 10.29327/5550905.1-2

Pascal
Editora

A hanseníase continua sendo uma doença bastante prevalente, apesar do crescente aumento de pesquisas desenvolvidas nos últimos anos, onde é uma doença infecciosa de ordem crônica causada pela bactéria *Mycobacterium leprae,* onde o agente causador da doença de Hansen, em acometer células cutâneas e nervosas periféricas. Durante os surtos reacionais, vários órgãos podem ser acometidos, tais como olhos, rins, supra-renais, testículos, fígado e baço. O tempo de multiplicação do bacilo Hansen é lento, podendo durar de 11 a 16 dias.

Sabe-se que as incapacidades físicas observadas nos pacientes de hanseníase estão intimamente relacionadas ao diagnóstico tardio e ao não tratamento adequado e oportuno das reações e neurites, manifestações que são comuns nesses pacientes, merecendo uma atenção do serviço do atendimento do serviço de saúde.

Formas Clínicas da Hanseníase

Portanto, a doença pode ser dividida em quatro tipos: indeterminada (quando não há comprometimento dos troncos nervosos), tuberculóide (quando já há distúrbios de sensibilidade), dimorfa (que é uma forma de transição) e virchowiana (que é o único tipo contagioso). Outra forma de se classificar esta doença é através da resistência ao bacilo e ao seu número de lesões, constituindo os casos paucibacilares (PB) e os casos multibacilares (MB), sendo o último a forma de maior transmissão da doença.

A hanseníase é doença de manifestação clínica espectral, os polos desse espectro são ocupados de um lado pela forma mais localizada denominada tuberculóide, associada à resposta imunológica do tipo Th1 (celular), e do outro pela forma virchowiana (assim denominada no Brasil em substituição ao termo “lepromatosa” da classificação original), sistêmica, e associada à resposta imunológica do tipo Th2 (humoral), com três formas clínicas intermediarias ou *borderline*. Os pólos tuberculóide e virchowiano correspondem aproximadamente as formas paucibacilar e multibacilar criadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para fins de orientação terapêutica, no entanto, por razões ainda não compreendidas, essa imunidade não possui a capacidade de proteger os indivíduos que desenvolvem a forma tuberculóide, encontrando-se exacerbada e diretamente envolvida no comprometimento nervoso e cutâneo.

Forma Indeterminada – Hanseníase Indeterminada (MHI): Considerada a forma inicial ou incipiente da doença, pode passar despercebida por meses, ou anos. Esse estágio é transitório e pode ser encontrado em pessoas com resposta imune não definida, como em crianças. Raramente são encontrados bacilos. Caracteriza-se, principalmente, pela presença de manchas hipocrômicas ou eritemato-hipocrômicas, únicas ou em pequeno número, ou simplesmente áreas circunscritas de pele aparentemente normal que apresentam distúrbios da sensibilidade, hipo ou anestesia local (tátil, térmica, dolorosa). Histologicamente, as manchas possuem um infiltrado linfocitário, não específico, esparso, que somente poderá ser sugestivo de hanseníase nos casos em que houver infiltração celular no interior de algum nervo cutâneo. Nestes casos, não há comprometimento de troncos nervosos, portanto os pacientes não apresentam incapacidades e não são contagiantes. A reação de Mitsuda é, em geral, negativa e a baciloscopia de raspado intradérmico é sempre negativa, quando positiva, indica evolução da doença. Quando a resistência do paciente é alta, as lesões indeterminadas evoluem para o tipo tuberculóide. Quando a resistência for nula,

haverá uma evolução para o tipo virchowiano. Os casos com resistência intermediária evoluem para o grupo dimorfo. Esta evolução ocorre em um período médio de 05 (cinco) anos, sendo mais precoce para o tipo tubeculóide. Para fins de tratamento, é classificada como PB, independentemente do teste de Mitsuda.

Forma Tuberculóide – Hanseníase Tuberculóide (MHT): Surge a partir da forma indeterminada não tratada, nos pacientes com boa resistência. Os bacilos penetram nas células de Schwann e multiplicam-se dentro delas, ocasionando uma destruição lenta das mesmas; a lentificação do processo deve-se ao fato do bacilo necessitar de doze (12) a treze (13) dias para se dividir em dois (2). Os bacilos liberados pelas células de Schwann atingidas penetram nas células vizinhas e, dessa forma, a infecção intraneural se dissemina. As lesões típicas são caracterizadas por placas (lesões elevadas, salientes, formadas pela confluência de pápulas ou tubérculos), com bordas bem delimitadas e coloração eritematosa e de distribuição assimétrica. O tamanho varia e sua forma pode ser oval, circular, anular ou figurada. A placa pode apresentar cicatrização central e bordas elevadas, salientes e, nestes casos, simular dermatofitose, sendo denominada tórpida ou tricofitóide e podem ser únicas ou múltiplas. Verificam-se queda de pêlos (alopécia), e sintomas neurais isolados ou em combinação que consistem em dor, perda da sensibilidade (térmica, dolorosa e tátil), formigamento, fraqueza muscular ou paralisia.

Nessa forma, além dos distúrbios da sensibilidade, ocorrem alterações da sudorese, hipohidrose ou anidrose (diminuição ou ausência de sudorese). Ocorre com freqüência o comprometimento, de forma assimétrica, de troncos nervosos. Comprometimento este bastante intenso e com as consequentes alterações sensitivas, motoras ou autonômicas, quando os nervos forem mistos.

O comprometimento neurológico (neurite) está restrito a alguns fascículos e provoca alterações da motricidade e de troficidade. As neurites apresentam-se como espessamentos dolorosos ou não, troncular ou terminalmente do segmento do nervo, podem ser encontradas tumorações ao longo do trajeto de nervos que sofrem amolecimento (necrose caseosa) chamado abscesso do nervo. Este comprometimento pode levar a incapacidades permanentes. Nesta forma, a resistência é alta e a reação de Mitsuda é positiva, e a baciloscopia de raspado intradérmico é negativa. Operacionalmente é classificada com PB.

Forma Virchowiana – Hanseníase Virchowiana (MHV): Nesta forma há um polimorfismo de lesões com pápulas, tubérculos, nódulos, placas (hansenomas), ulcerações e infiltração difusa. As lesões têm limites imprecisos, com distribuição mais ou menos simétrica e uma tonalidade ferruginosa característica, às vezes observáveis somente em diferentes incidências de luz. As lesões ocorrem em todo o tegumento, respeitando aparentemente áreas como as fossas supra-claviculares, ao longo da coluna vertebral, o polígono de Michaelis, as regiões inguinais, axilas, as pregas do cotovelo e cavos poplíteos.

Quando há uma infiltração acentuada na face (regiões malares, superciliares e pavilhões auriculares) com formação de tubérculos e nódulos, com acentuação dos sulcos naturais, rarefação dos pelos dos cílios e supercílios (madarose), desabamento da pirâmide nasal, conservação dos cabelos, configura-se o clássico “fácies” leonina da hanseníase. O comprometimento nervoso é bastante grave, gerando a maioria das sequelas definitivas, incapacidades e deformidades. Ocorrendo nos ramúsculos da pele e nervos, ocasionando distúrbios sensitivos cutâneos e alterações tróficas e tônicas. Todos os nervos

periféricos podem estar envolvidos, mas sinais de seu comprometimento, com apare-

cimento de incapacidades, ocorrem tardiamente na evolução da moléstia, a não ser quando o paciente sofre reação, com neurites importantes.

A resistência do paciente é baixa, a baciloscopia de raspado intradérmico é positiva com grande número de bacilos e a ração de Mitsuda é sempre negativa. Se os pacientes não forem tratados, a doença piora continuamente. Não há tendência para cura espontânea. Operacionalmente são classificados como MB.

Forma Dimorfa – Hanseníase Dimorfa (MHD): O nome dimorfa substitui o nome inicial "borderline" e representa o espectro intermediário da hanseníase, caracterizada pela instabilidade imunológica, seja na pele, nos nervos ou no comprometimento sistêmico. Nesta forma, geralmente os pacientes apresentam lesões cutâneas numerosas que lembram, muitas vezes, aquelas observadas nos tuberculóides, ou aquelas encontradas nos virchowianos, com tonalidade ferruginosa e imprecisão de seus limites. Os casos típicos dimorfos exibem pápulas, um aspecto bizarro ao tegumento. A infiltração assimétrica da face, dos pavilhões auriculares e a presença de lesões no pescoço e nuca são elementos sugestivos dessa forma clínica. Os nervos periféricos são comprometidos de forma assimétrica e precocemente. Esse comprometimento é intenso e extenso, dando a esses pacientes um elevado potencial incapacitante.

O paciente apresenta resistência geralmente baixa, a baciloscopia de raspado intradérmico pode ser positiva ou negativa e a reação de Mitsuda pode apresentar-se duvidosa ou uma positividade fraca, mas, em geral, é negativa. Operacionalmente, é classificada como MB.

A baciloscopia de raspado intradérmico deve ser utilizada como exame complementar para a identificação dos casos PB ou MB de difícil classificação clínica. Baciloscopia positiva classifica o caso como MB, independentemente do número de lesões. O resultado negativo não exclui o diagnóstico da doença.

Perfil epidemiológico da Hanseníase no Brasil

A partir de 2011, o Ministério da Saúde, em consonância com as proposições da Organização Mundial da Saúde (OMS), revisou as estratégias até então adotadas, voltadas às doenças negligenciadas. Trata-se de mudança na abordagem de ação tradicional centrada na doença, para um modelo de intervenção integrada, baseada nas ferramentas disponíveis e nas melhores evidências científicas. Buscaram-se estratégias que respondessem efetivamente às necessidades de saúde de comunidades socialmente vulneráveis, acometidas por um grupo de doenças tropicais negligenciadas.

Recente análise epidemiológica publicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) evidenciou que a hanseníase persiste como um problema de saúde significativo mundialmente. Conforme os relatórios publicados oficialmente da OMS, no total de 121 países, 28.761 novos casos foram notificados em todo o mundo em 2016.

No ano de 2016, o Brasil registrou 25.218 casos novos de hanseníase. Na região norte, o Pará teve 2,55% dos casos, enquanto na região norte perde para o estado do Tocantins com 7,39% dos casos. O estado que mais noticiou novos casos foi o Mato Grosso, com 7,75% dos casos, sendo a região com o maior índice. O Brasil é o segundo país do mundo em relação ao número de casos de hanseníase e vem mantendo anualmente uma média de 47 mil novos casos, dos quais mais de 20% apresentam algum grau de incapacidade física já instalada, continua apresentando destaque perante as doenças negligenciadas, se tradu-

zindo como um importante problema de saúde pública.

Manifestações clínicas

Caracteriza-se clinicamente por manifestações cutâneas e neurológicas (responsáveis pelo grande potencial para provocar incapacidades físicas, que podem evoluir para deformidades) e estão relacionadas com o grau de imunidade do paciente frente ao *Mycobacterium leprae*. Como primeiros sinais clínicos da moléstia, queixa de anestesia de partes da mão e do pé, fraqueza muscular, obstrução nasal e epistaxis, e mesmo reação tipo eritema nodoso, mas, realmente, as primeiras lesões da hanseníase são aquelas do grupo indeterminado, podem ser encontradas lesões oculares, otorrinolaringológicas e viscerais. Estas dependem fundamentalmente do grau de resistência do organismo.

As reações hansênicas refletem fenômeno de hipersensibilidade aguda diante dos antígenos do *Mycobacterium leprae* e decorrem de processo imunológico acompanhado de aumento de citocinas pró-inflamatórias, principalmente IFN-γ, IL-12, IL- 1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, entre outras, além de imunocomplexos.

As reações hansênicas são classificadas em dois tipos: reação hansênica tipo I ou reversa (RR), quando está envolvida a imunidade celular, e a reação hansênica tipo II com os tipos eritema nodoso hansênico (ENH), eritema polimorfo (EP) e eritema nodoso necrotizante (ENN), com participação mais efetiva da imunidade humoral. A neurite pura ou isolada pode ser classificada como reação tipo I ou um terceiro tipo de reação hansênica. A reação tipo I pode ser ascendente, quando há aumento da imunidade específica ou descendente quando há uma queda da imunidade e a expressão clínica é semelhante.

O bacilo *Mycobacterium leprae*, tem tropismo pela pele e nervos periféricos, tendo como principal alvo de acometimento, o nervo e a célula de Schwann. O comprometimento neural ocorre em todas as formas hansênicas e é conhecida como neurite. Esta pode ser silenciosa ou ativa, porém ambas levam, gradativamente, à destruição dos nervos.

O comprometimento dos nervos periféricos está presente em todas as formas de hanseníase. Embora os nervos possam ser afetados desde as terminações nervosas da derme até a região dos plexos e gânglios sensitivos há uma predileção pelas terminações nervosas sensitivo-autonômicas da derme e por aquelas regiões do tronco nervoso situadas em topografias mais superficiais e mais frias, resultando em um padrão de neuropatia característico da doença.

Por ser uma afecção do sistema nervoso periférico, que implica perdas axonais extensas, as pessoas acometidas podem desenvolver deficiências e deformidades físicas incapacidades no qual serão responsáveis pela elevada morbidade da hanseníase.

Em membros superiores, o nervo mais frequentemente afetado é o ulnar no cotovelo, o mediano no punho e dedos, o radial superficial no punho e raramente o radial no cotovelo, acima da arcada supinador.

Nos membros inferiores, o nervo envolvido com maior frequência é o tibial, no túnel do tarso, raramente acima, seguido pelo peroneiro comum ou fibular, no túnel retro-fibular, além dos ramos sensitivos: safeno, peroneiro superficial e sural. Portanto, num exame rotineiro, todos esses nervos mais acometidos devem ser palpados. Entretanto, no nervo tibial posterior é o principal nervo acometido pelo bacilo de Hansen nos membros inferiores, ocasionando déficits motores, sensitivos e autonômicos no trajeto do mesmo.

O dano neural na hanseníase é o responsável pela instalação de sequelas que pode

ocorrer durante o tratamento com a poliquimioterapia (PQT) ou após a cura bacteriológica.

Na hanseníase as incapacidades podem ser físicas, psicológicas e sociais, mas reconhece-se que as físicas podem contribuir decisivamente para a ocorrência das demais. A incapacidade física é a grande responsável pela manutenção do estigma que acompanha a hanseníase ao longo de sua história e que os pacientes classificados em qualquer grau de incapacidade diferente de zero, irão demandar ações apropriadas de prevenção e/ou de reabilitação física, social e profissional, não apenas durante o período de tratamento, como também após a alta por cura.

Os sintomas motores são relatados pelos pacientes como incapacidade de realização de atividades ou de tarefas comuns, como caminhar, subir ou descer escadas, costurar, segurar uma xícara de café ou outros objetos, ficar na ponta dos pés, andar com sandálias de tiras. Estas queixas devem ser especificadas quanto ao tipo de movimento afetado.

Com a elaboração do Plano de Eliminação da Hanseníase como um problema de saúde pública até 2005, pautado na redução da prevalência por menos 1 caso/1000 habitantes, o Ministério da Saúde instituiu uma classificação operacional baseada no número de lesões apresentadas pelo doente que facilita o diagnóstico e a conseqüente aplicação dos esquemas de tratamento.

- Paucibacilares (PB): casos com até cinco lesões.
- Multibacilares (MB): casos com mais de cinco lesões de pele.

No tratamento é utilizado o esquema de poliquimioterapia (PQT), que se baseia na utilização de um conjunto de drogas de forma simultânea, com um período pré-determinado. Para que o tratamento seja eficaz, faz-se necessária a adesão do paciente, pois utiliza o esquema de doses supervisionadas mensais e doses autoadministradas. É importante ressaltar que, após setenta e duas horas após a primeira dose da PQT, os bacilos eliminados pelo paciente já não são mais capazes de se multiplicar em um novo hospedeiro.

REFERÊNCIAS

ALVES ED, FERREIRA TL, FERREIRA IN. **Hanseníase: Avanços e Desafios**. Brasília: NESPROM, 2014. 492 p.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

BATISTA e SÁ VW, GOMES MK, RANGEL MLS, SANCHEZ TA, MOREIRA FA, HOEFLE S et al. Primary Motor Cortex Representation of handgrip muscles in patients with leprosy. **PloS Negl Trop Dis**. 2015; 9(7): 1-17.

BECHTOL CO. Grip test - the use of a dynamometer wish adjustable handle spacings. **The J Bone Joint Surg**. 1954; 36(4): 820-824.

BRANDSMA JW. Monitoring motor nerve function in leprosy patients. **Lepr Rev.** 2000; 71: 258-267.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública:** manual técnico-operacional [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. <www.saude.gov.br/svs>. – acesso 17 june 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de reabilitação e cirurgia em hanseníase** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Taxa de prevalência de hanseníase por 10.000 habitantes Estados e regiões, Brasil, 1990 a 2016**, Brasil, 2016.

CAPORRINO FA et al. Estudo populacional da força de preensão palmar com dinamômetro Jamar. **Rev Bras Ortop.** 1998; 33(2): 150-154.

DURWARD BR, BAER GD, ROWE PJ. **Movimento funcional humano:** mensuração e análise. 1.ed. São Paulo: Mande, 2001.

MOREIRA D, ALVAREZ RRA, GOGOY JR, CAMBRAIA AN. Abordagem sobre preensão palmar utilizando o dinamômetro Jamar®: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, Brasília. 2003; 11 (2): 95-99.

MOREIRA D, ALVAREZ RRA. Mensuração da força de preensão palmar em pacientes portadores de hanseníase atendidos em nível ambulatorial. **Arq. Cienc. Saúde Unipar.** 2002; 6(3): 107-113b.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. E**stratégia Global de Hanseníase 2021-2030 "Rumo a zero hanseníase"**. Nova Delhi: Organização mundial de Saúde, Escritório Regional para o Sudeste Asiático; 2021

VAN BRAKEL WH. Peripheral neurophaty in leprosy and its consequences. **Lepr Rev.** 2000; 71:146-53.

VAN BRAKEL, W. H. et al. Disability in people affected by leprosy: the role of impairment, activity, social participation, stigma and discrimination. **Global health action**, v. 5, p. 1–11, 2012.

VERAS LST, VALE RGS, MELLO DB, CASTRO JAF, LIMA V, SILVA KNG, TROTT A, DANTAS EHM. Degree of disability, pain leves, muscles strength and eletectromyographic function in patients with Hanse's disease with common peroneal nerve damage. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 2012; 45 (3): 375-379b.

WHO - World Health Organization. **Leprosy/Hansen Disease:** Management of reactions and prevention of disabilities. New Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, 2020. https://www.who.int/publications/i/item/9789290227595 - accessed 17 JUNE 2022.

3

AVALIAÇÃO SENSÓRIO-MOTORA EM HANSENÍASE

André dos Santos Cabral
Geovanna Lemos Lopes
Luciane Lobato Sobral Santos

d.o.i.: 10.29327/5550905.1-3

Pascal
Editora

Apesar dos avanços e os progressos no controle da hanseníase, o Brasil, a Índia e a Indonésia ainda notificam mais de 10 mil novos pacientes (OMS, 2021). A doença pode atingir a pele, mas o potencial incapacitante dela está relacionado principalmente ao comprometimento dos nervos periféricos, a chamada *neuropatia hansênica*, sendo responsável pelas principais e geralmente mais graves deficiências e incapacidades provocadas pela hanseníase, o que afeta diretamente a qualidade de vida e funcionalidade sensorial e motora dos pacientes. Por isso, a investigação das funções dos nervos periféricos é imprescindível nestes casos.

As formas clínicas da hanseníase, e consequentemente a apresentação clínica da neuropatia hansênica, variam conforme a resposta imunológica do hospedeiro frente ao *Mycobacterium leprae*. Em casos de resposta imunológica efetiva, como ocorre na forma tuberculóide, o envolvimento dos nervos periféricos é precoce, intenso, mas geralmente com comprometimento de um nervo apenas. Já diante de resposta imunológica débil, nas formas clínicas virchowianas ou dimorfas, mais nervos são afetados e, portanto, o comprometimento das funções sensitivas, motoras e autônomicas é mais extenso no corpo.

A seguir será descrito tópicos de avaliação sensorial e motora dos pacientes com hanseníase.

Avaliação Funcional do Comprometimento Sensorial na Hanseníase

Neste capítulo, será considerado o termo sensorial como sinônimo dos termos somestesia e somatossensorial e sensorial, visto que serão descritos apenas os comprometimentos relacionados a esse sistema sensorial. A disfunção sensorial é o sintoma mais precoce e comumente encontrado na hanseníase. Salvo em formas específicas de manifestações clínicas, como na hanseníase silenciosa, onde a primeira manifestação é o comprometimento motor, sintomas sensoriais negativos e positivos são evidenciados após o término do período de incubação do bacilo *Mycobacterium leprae*. Essas manifestações se dão em virtude de alterações homeostásicas e ao dano neural provocado pela virulência do bacilo tanto na pele quanto junto aos nervos periféricos.

Como anteriormente dito, classicamente a alteração de sensibilidade é o sintoma clínico mais precocemente manifestado na hanseníase. Esta característica é tão marcante que o Ministério da Saúde do Brasil considera que o indivíduo torna-se suspeito de ter contraído a doença ao possuir alguma forma de lesão epidérmica com alteração de sensibilidade.

A hanseníase compromete a transdução, a condução e percepção sensorial no sujeito infectado. Isso ocorre devido o bacilo promover alterações tegumentares, comprometendo a função dos receptores sensoriais, bem como ao comprometimento funcional precoce das fibras sensoriais. Sintomas positivos como a dor e a parestesia ocorrem logo após ao início do processo inflamatório causado pela atividade do bacilo.

Sabe-se que as fibras sensoriais são constituídas de axônios menos mielinizados o que as torna mais sensíveis à desmielinização promovida pela hanseníase. A fisiologia das fibras amielínicas pouco dependem das células de Schwann, as quais são os alvos celulares do bacilo de Hansen, e as fibras muito mielinizadas demoram a ter sua função comprometida. Desta forma a disfunção sensorial acaba sendo a manifestação clínica mais precocemente expressada. Sendo assim, o dano neural produz um déficit sensorial progressivo antes mesmo de outras alterações, gerando hipoestesia e posterior anestesia.

A avaliação do comprometimento sensorial é essencial tanto para o seguimento da evolução da doença como para a tomada de decisão clínica do combate ao bacilo, bem como para a prevenção de possíveis incapacidades aos pacientes. Ela pode ser realizada por profissionais da área da saúde, com competência e habilidades, para executar os procedimentos da avaliação neurológica simplificada presente na ficha de avaliação de pacientes com hanseníase do Ministério da Saúde do Brasil.

É preconizado que esta avaliação seja realizada, em pelo menos três momentos, após o diagnóstico da doença, em intervalos regulares durante o tratamento. A frequência destas avaliações pode ser modificada segundo a evolução da doença, diminuindo o intervalo de tempo entre elas em casos de piora ou advento de reações hansênicas.

A avaliação sensorial é realizada na face, nos membros superiores, membros inferiores, além das regiões da superfície do corpo onde estão as lesões de pele provocadas pelo bacilo. Os achados da avaliação sensorial irão determinar como a doença está evoluindo em relação ao tratamento realizado. A piora da sensibilidade em uma determinada região demonstra evolução progressiva do comprometimento tegumentar ou dano neural e com isso o tratamento medicamentoso deve ser ajustado. Além disso, o grau de comprometimento da função sensorial pode requerer medidas preventivas para a diminuição da probabilidade de incapacidades.

Avaliação Sensorial da Face

Neste tópico, é importante atentar para a sensibilidade da córnea. Essa estrutura é extremamente sensível e é uma das responsáveis pela deflagração do reflexo de piscar, protegendo o olho de agressões. O comprometimento da sensibilidade da córnea deixa o olho exposto a corpos estranhos e a lesões irreversíveis da córnea, levando à diminuição da acuidade visual ou até mesmo à cegueira.

A avaliação se dá através do toque utilizando um fio dental sem sabor no campo temporal da córnea. Este teste deve ser seguido do ato de piscar imediato seguido de lacrimejamento. A ausência de lacrimejamento pode ser decorrente do comprometimento de fibras autonômicas e não da sensibilidade em si da córnea, desta forma, o lacrimejamento deve ser avaliado antes do teste de sensibilidade da córnea.

O piscar lento ou a ausência de manutenção da abertura ocular denotam, respectivamente, sensibilidade diminuída e anestesia da córnea e medidas preventivas devem ser tomadas para a manutenção da integridade da córnea.

Avaliação Sensorial de Membros Superiores, Membros Inferiores e Lesões na Pele

A avaliação sensorial dos membros inferiores e superiores, bem como das lesões de pele, segue o mesmo método, diferenciando apenas pelas regiões a serem analisadas. O método de avaliação é a estesiometria, que se utiliza de um equipamento chamado estesiômetro. É importante salientar que a interpretação do teste estesiométrico se dá não pelo tipo de estímulo realizado, mas pela inferência indireta do tipo de fibra axonal comprometida em função da magnitude do estímulo percebido.

A estesiometria por monofilamentos sintéticos de *nylon* é a forma mais simples e precisa de se aferir quantitativa e qualitativamente o limiar da sensibilidade superficial e

profunda. A técnica de aferição de sensibilidade por monofilamentos foi primeiramente desenvolvida por Von Frey ao final de 1800, para fins de estudos da fisiologia sensorial. Semmes e Wenistein desenvolveram na década de 1960 um equipamento utilizando monofilamentos de *nylon* aprimorando a técnica de aferição de sensibilidade pelo toque.

Antes de iniciar o teste, retira-se os monofilamentos do tubo e os coloca cuidadosamente no furo lateral do cabo. Em seguida, devem ser colocados em ordem crescente de pressão, ou seja, do filamento mais fino para o filamento mais grosso. O examinado deve se submeter ao teste sem o auxílio da visão. O examinador deve segurar o cabo do instrumento de modo que o filamento de nylon fique perpendicular à superfície da pele, a uma distância de 2 cm. A pressão na pele deve ser exercida por período de 1 a 2 segundos, até obter a curvatura do filamento, sem permitir que este deslize sobre a pele. O Quadro 1 mostra a interpretação dos resultados para o teste do estesiômetro.

O teste deve ser iniciado com o monofilamento mais fino 0,05 g (verde). Na ausência de resposta, utilizar o monofilamento 0,2 g (azul) e assim sucessivamente. Os monofilamentos de 0,05 g (verde) e 0,2 (azul) devem ser utilizados em cada ponto específico respeitando os dermátomos dos nervos periféricos das extremidades (mãos e pés) por três vezes, e para os demais filamentos aplicar apenas uma vez. Recomenda-se repetir o teste, em caso de dúvida. Registra-se a cor do primeiro filamento percebido pelo paciente.

Quadro 1. Interpretação da avaliação estesiométrica.

Legenda		Gramatura e nível funcional
Verde	●	0,05 g - sensibilidade normal na mão e no pé
Azul	●	0,2 g - sensibilidade diminuída na mão e normal no pé
Violeta	●	2 g - sensibilidade protetora diminuída na mão
Vermelho fechado	●	4g - perda de sensibilidade protetora no pé
Vermelho com x	⊗	10g - perda da sensibilidade protetora do pé
Vermelho circular	○	300g - permance apenas a sensação de pressão profunda na mão e no pé
Preto	●	Sem resposta e perda da sensação de pressão profunda na mão e no pé

Avaliação da Dor

A dor é uma experiência subjetiva desagradável, a qual está geralmente relacionada a um dano orgânico. Em função de diferenças na inervação de diferentes estruturas (somáticas, visceral e neural) dependendo da estrutura que origine a sensação dolorosa, teremos uma percepção diferente por parte do paciente e, consequentemente, uma descrição peculiar de sua queixa.

Desta forma é possível classificar a dor quanto à sua origem como sendo (i) dor somática, caso a estrutura esteja relacionada ao sistema musculoesquelético e tegumentar, (ii) dor visceral, caso o sintoma esteja relacionado a uma víscera e (iii) dor neuropática caso a dor seja proveniente de uma disfunção no sistema nervoso.

Além da classificação quanto à origem da dor, pode-se classificar a dor quanto ao seu curso temporal e fisiopatológico como aguda ou crônica. A dor aguda ocorre nos primeiros momentos da lesão devido às células do tecido lesionado e do sistema imunológico secretarem substâncias algogênicas e pró-inflamatórias (bradicinina, prostaglandina e histamina) que ativam receptores de dor, podendo durar até três meses dependendo de sua extensão. A dor crônica envolve modificações neuroplásticas em vários níveis do sistema nervoso central, promovidas pela percepção da dor que perdura por mais de três meses.

A dor neuropática possui diversas características, sendo as mais comumente relatadas como em queimação, em formigamento, em choque e dormência. Essa dor constitui-se em um dos tipos mais severos de dor, sendo muito debilitante para o paciente. A cronificação da dor neuropática é um problema de difícil resolução, sendo necessária uma intervenção multidisciplinar.

É fundamental quantificar a dor tanto para prescrição de tratamento quanto para reavaliação da eficácia do tratamento ministrado ao paciente. Nesta tentativa, existem alguns instrumentos utilizados para quantificar a dor, tais como a escala visual analógica, escala visual numérica (EVN), de faces de Wong Baker e escala categórica. Para fins de pesquisa, tem se demonstrado que a associação da EVN associada à escala categórica, juntamente com a escala de comprometimento de atividades, é muito mais facilmente compreendida pelo paciente, obtendo-se dados mais fidedignos.

Avaliação Funcional do Comprometimento Motor na Hanseníase

O comprometimento motor na neuropatia hansênica é comum e depende diretamente do nervo afetado, assim como do tempo de evolução da doença. No caso dos membros superiores, o comprometimento geralmente inicia pelo nervo ulnar e nos membros inferiores, no nervo tibial posterior. O Quadro 2 apresenta os principais nervos comprometidos na neuropatia hansênica, assim como as deficiências motoras causadas por cada um deles.

Inicialmente, o paciente pode apresentar diminuição ou perda de força muscular nos grupos musculares inervados pelos troncos nervosos comprometidos, mas com frequência podem evoluir com redução de trofismo muscular, retrações tendíneas e fixações articulares, chamadas de garras (BRASIL, 2008). A evolução do quadro de deficiências motoras está diretamente relacionada ao diagnóstico tardio, manejo terapêutico inadequado, agravado pela extensão e forma de apresentação da neuropatia hansênica.

O Ministério da Saúde do Brasil determina que todos os pacientes com diagnóstico de hanseníase devem realizar a *avaliação neurológica simplificada*, um instrumento avaliativo mínimo e padronizado usado em serviços de saúde pública para monitorar comprometimentos da função neural de pacientes hansenianos, que pode se traduzir principalmente em alteração autonômica, de sensibilidade e da função motora, sobretudo pela diminuição da força muscular. Segundo o American College of Sports Medicine (ACSM), a força muscular compreende a capacidade de exercer tensão muscular contra uma resistência, superando, sustentando e cedendo à mesma; e resistência ou endurance muscular representa a aptidão, ou capacidade de um grupo muscular realizar contrações repetidas (isométricas, concêntricas ou excêntricas) contra uma carga.

Quadro 2. Principais nervos afetados na neuropatia hansênica.

Nervo	Deficiências
MEMBROS SUPERIORES	
Ulnar	Paresia ou paralisia da musculatura intrínseca (interósseos e lumbricais) da mão; hipotrofia do 1° espaço interósseo (inicialmente); hipotrofia da região hipotenar da mão; mão em garra ulnar
Mediano	Paresia ou paralisia dos músculos abdutor curto do polegar, flexor curto e oponente do polegar e possível hipotrofia da região tênar da mão; Perda da oponência do polegar; Mão em garra
Radial	Paresia ou paralisia de músculos extensores de dedos e mão, levando a uma condição conhecida como "mão caída"
MEMBROS INFERIORES	
Tibial	Paresia ou paralisia da musculatura intrínseca do pé; "pé em garra"
Fibular comum	Paresia ou paralisia dos músculos tibial anterior, extensor longo do hálux e dos dedos, fibulares - ramo profundo - e músculos fibulares longos e curtos - ramo superficial. O comprometimento destes músculos pode implicar no pé equino-varo.

No protocolo de avaliação neurológica do Ministério da Saúde do Brasil, são utilizados os testes manuais voluntários para avaliação da força muscular. Nele, a força muscular pode ser graduada em: (i) grau 0, como nos casos de paralisia dos membros e ausência de contração muscular, (ii) em grau 1, como nos casos de paresias, o qual é o grau mínimo de contração muscular, sem movimentação da articulação, (iii) graus 2, 3 e 4, relacionados com o movimento articular completo ou não, ao movimento contra a força de gravidade e à resistência oferecida pelo avaliador; e o (iv) grau 5, correspondendo à força muscular normal.

A avaliação neurológica simplificada preconiza realizar o teste de força em músculos inervados pelos nervos mais comumente afetados na hanseníase. Assim, de acordo com este protocolo, testam-se os seguintes grupos musculares inervados pelos respectivos troncos nervosos: (i) músculo abdutor do V dedo – nervo ulnar; (ii) músculos extensores do punho – nervo radial; (iii) músculo abdutor do polegar – nervo mediano; e (iv) músculos dorsiflexores do pé – nervo fibular.

Apesar de consistir em um dos métodos mais tradicionais, simples e acessíveis para investigação de fraqueza ou mesmo paralisia muscular, a literatura e prática clínica sinalizam importantes limitações dos testes manuais, sobretudo na subjetividade da interpretação da resistência manual em avaliação inter examinadores e ausência de quantificação da força muscular avaliada.

O comprometimento da força muscular ainda pode ser aferido pela análise da força de preensão palmar, pois essa avaliação não representa apenas uma medida da força da mão ou do membro superior, e sim reflete um indicador de força total do corpo, sendo, inclusive, empregado em testes de aptidão física. Vários instrumentos já foram projetados para mensurar a força de preensão palmar, desde a simples adaptação de equipamentos de aferição de pressão sanguínea, até sistemas computadorizados mais modernos. Dentre os diversos equipamentos existentes, o dinamômetro JAMAR® vem sendo amplamente

utilizado em pesquisas clínicas para esse tipo de avaliação. Este equipamento consiste em um sistema hidráulico de aferição da força de preensão palmar com leitura rápida e direta do valor atribuído. Por sua fácil utilização, vem sendo amplamente usado nos campos de pesquisa e atuação clinica ambulatorial.

Os portadores de hanseníase apresentam uma diminuição da função sensório-motora e, consequentemente, menor força de preensão palmar. Tem sido identificado redução da força muscular em portadores de hanseníase quando comparados a sujeitos saudáveis. Isso acontece devido a *M. leprae* comprometer as fibras sensitivas, motoras e autonômicas no nervo

Sobral *et al*. (2020) avaliaram a força muscular e o tempo até a fadiga de pacientes com hanseníase. Para avaliar a força de preensão palmar dos pacientes com hanseníase, foi usado o dinamômetro de preensão manual. O teste foi realizado três vezes com cada mão, com intervalo de tempo de 60 segundos entre tentativas sucessivas. Os sujeitos foram instruídos a realizar uma força isométrica máxima contra o dinamômetro durante 5 segundos. Os picos foram registrados e foram usados para o teste de fadiga. Para o teste de fadiga, foi usado o eletromiograma dos músculos do antebraço para determinar off-line o tempo de início da contração muscular. Os pacientes com hanseníase apresentaram menor contração voluntária máxima em relação aos saudáveis nas mãos dominante e não dominante, no entanto, não houve diferença no tempo de fadiga entre os grupos hanseníase e controle.

Alguns exames mais especializados ainda são utilizados para avaliar a função dos nervos periféricos na neuropatia hansênica: eletroneuromiografia, eletromiografia, ultrassonografia e a neurografia por ressonância magnética. Os dois últimos ajudam a identificar comprometimentos do nervo não palpáveis clinicamente e mostram dados da extensão da lesão. Embora consistam em meios diagnósticos acurados, estes exames especializados têm custo mais alto e nem sempre são de fácil acesso, sobretudo em um contexto de doença negligenciada, como a hanseníase.

De fato, a avaliação e detecção precoce de deficiências provocadas pela neuropatia hansênica são essenciais para o manejo da condição e para a prevenção de incapacidades. Desde 2001, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde para compreensão de saúde, deficiência e incapacidade (CIF), constituindo a base conceitual para definição, mensuração e formulação de políticas nesta área. Para a OMS, representa atualmente o pano de fundo para a compreensão dos processos que implicam em deficiências e incapacidades no indivíduo, fornecendo uma linguagem padrão mundialmente aceita.

Já há algum tempo a literatura especializada aponta que os instrumentos avaliativos em hanseníase devem considerar a CIF. Dentre os disponíveis, traduzidos e validados para a população brasileira, os mais antigos e conhecidos são a escala SALSA *(*do inglês *Screening Activity Limitation and Safety Awareness)* e a escala de Participação.

Para avaliar a extensão da limitação e as deficiências do paciente portador de hanseníase durante a realização de atividades de vida diária, deve-se utilizar a escala SALSA, recomendada pelo Programa Nacional de Controle da Hanseníase. A escala SALSA avalia aspectos como mobilidade, autocuidado, trabalho e destreza. Esses domínios envolvem atividades rotineiras e em sua maioria exigem funções neurais preservadas, que geralmente estão alterados nos pacientes, com a evolução da doença, onde ocorre alteração da sensibilidade e perda da força muscular das mãos e pés.

A escala de Participação, por sua vez, foi elaborada para ser usada em países onde a hanseníase mantém-se com elevada endemicidade. É utilizada para triagem e dimensio-

namento de restrições (percebidas) à participação de pessoas afetadas por hanseníase, deficiências ou outras condições estigmatizantes. Ela usa o conceito PAR, em que o entrevistador solicita que o entrevistado pense em alguém semelhante a ele em todos os aspectos (ex.: sexo, idade, nível socioeconômico), exceto pela doença e/ou deficiência, e se compare para responder às questões. Deve ser aplicada em pessoas com 15 anos ou mais e é composta por 18 itens. O escore final da escala varia de 0 a 90, sendo que o ponto de corte recomendado como não tendo restrição à participação é de 12 pontos. Acima desse valor, identificam-se diferentes graus de restrição: leve restrição (13 a 22), moderada restrição (23 a 32), grande restrição (33 a 52) e extrema restrição (53 a 90).

REFERÊNCIAS

BELL-KROTOSKI, J.; TOMANCIK, E.. The repeatability of testing with Semmes-Weinstein monofilaments. **The Journal of Hand Surgery**., v.12A , p. 155-161, 1987.

BRASIL, Ministério da Saúde. Vigilância em Saúde. Guia prático sobre Hanseníase. 66 p., Brasília, 2017.

BREGER, D. E. Correlating Weinstein-Semmes monofilament mappings with sensory nerve conduction parameters in Hansen's disease patients: An update. **J. Hand. Ther**., n.1, p. 33-37, 1987.

HERR K. Pain assessment in cognitively impaired older adults. AJN: **American Journal of Nursing**, v.102, p. 65-67, 2002.

MARCIANO, L. H. S. C., GARBINO, J. A., Comparação de técnicas de monitoração da neuropatia hanseniana: teste de sensibilidade e estudo de condução nervosa. **Hansen. Int**., v. 19, n.2, p. 5- 10, 1994.

NASCIMENTO, O. J. M.. Leprosy neuropathy: clinical presentations. **Arq. Neuropsiquiatr**., v.71, n.9B, p. 661-666, 2013.

NEE R. J.; BUTLER, D.. Management of peripheral neuropathic pain: Integrating neurobiology, neurodynamics, and clinical evidence. **Physical Therapy in Sport**, v.7, p. 36-49, 2006.

ROCHA, A. P. C.; KRAYCHETE, D C; LEMONICA, L.; CARVALHO, R.; BARROS, G. A. M.; GARCIA, J. B. DOS S.; SAKATA, R. K.. Pain: Current Aspects on Peripheral and Central Sensitization. **Rev. Bras. Anestesiol**., v.57, n.1, p. 94-105, 2007.

SOBRAL, Luciane Lobato et al. Maximum voluntary muscle contraction and fatigue in multibacillary leprosy. **Fisioterapia em Movimento**, v. 33, p. e003308, 2020.

4

DESENVOLVIMENTO DE ÓRTESES DE BAIXO CUSTO PARA PACIENTES HANSENIANO

Jorge Lopes Rodrigues Júnior
Nonato Márcio Custódio Maia Sá
Estéfane Costa Silva
Hélder Clay Fares Santos Júnior
Jorge Lopes Rodrigues Neto
Israel Fernandes França Cunha

d.o.i.: 10.29327/5550905.1-4

Pascal
Editora

Introdução

A hanseníase é uma bacteriose que historicamente exige uma grande assistência por parte da saúde pública brasileira. Atualmente o Brasil, conjuntamente com a Índia e a Indonésia, são apontados como os países com maiores números de casos, tornando-se, assim, endêmicos, sendo responsáveis por mais de 80% dos casos citados. Dentre as macrorregiões brasileiras, o Norte, Nordeste e Centro-Oeste possuem números expressivos de casos, representando uma taxa de detecção média de casos de 59,19 por 100 mil habitantes.

O maior número de casos encontra-se na população mais vulnerável economicamente, e tal aspecto em consonância com a falta de informação e debilidade no acesso à saúde, ocasiona dificuldades na identificação precoce da hanseníase, gerando assim, diagnósticos tardios que corroboram para o surgimento de deformidades e incapacidades devido a sequelas da doença.

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa que possui como agente etiológico o *Mycobacterium leprae*, um parasita intracelular obrigatório de multiplicação lenta. É importante salientar que tal condição de saúde gera diversas incapacidades conforme a resposta imunológica do paciente.

Durante a evolução das manifestações clínicas, os défices neurológicos são caracterizados pelas dificuldades de transmissão de impulsos nervosos aferentes e eferentes nas extremidades do corp. Segundo SILVA *et al.* (2021), devido ao acometimento de nervos relacionados ao grau de incapacidade, o mais acometido é o nervo ulnar.

A lesão do nervo ulnar afeta o movimento de pinça do quarto e quinto dedo, além de gerar hipoestesia, o que corrobora para a anestesia da borda ulnar dos antebraços, palma e dorso das mãos. Podendo progredir para amiotrofia dos músculos interósseos e depressão dos espaços intermetacarpianos, da eminência hipotênar, hiperextensão das metacarpofalangianas do quarto e quinto dedo, com flexão das falanges médias e distais, habitualmente designado de garra ulnar.

Por conseguinte, pacientes hansenianos que apresentam esse padrão de garra podem ter dificuldades para realizarem as suas ocupações. Isso ocorre, porque tal quadro prejudica a ação dos interósseos, lumbricais e encurtamento dos flexores causado pelo desuso, em virtude da impraticabilidade de extensão das articulações distais, acarretando o encurtamento dos flexores.

Além disso, quando o nervo fibular é acometido pela hanseníase, os movimentos proporcionados pelos músculos tibiais anteriores e extensores longos dos dedos e do hálux são prejudicados por paresias. Porém, é necessário comentar que as Tecnologias Assistivas (TAS) podem elevar a qualidade de vida desses pacientes. Visto que tais recursos são dispositivos e serviços que visam ampliar as habilidades funcionais de indivíduos com deficiências ou limitações.

Consequentemente, os hansenianos que não realizam devidamente o movimento de dorsiflexão do pé, extensão dos dedos e eversão do pé, apresentam um quadro conhecido como “pé caído” ou “pé equino”. Os pacientes que apresentam essa condição podem ter dificuldades para realizarem as suas ocupações. Isso ocorre, porque tal quadro prejudica a locomoção dos clientes nas suas residências, comunidades e locais de trabalho.

Como mencionado anteriormente, a Hanseníase ainda é um caso de saúde pública. Dessa forma, o trabalho em questão, entendendo a importância da utilização de TAs, visa apresentar a órtese de garra ulnar e Férula de Harris como alternativas de baixo-custo a

fim de contribuir para a manutenção da qualidade de vida de um número maior de pacientes hansenianos.

Materiais e Métodos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Estado do Pará - UEPA / Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) - CAMPUS II, segundo os preceitos da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – CNS e conforme as normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. O projeto foi aprovado pelo parecer número 4.055.462, CAAE- 28812420.3.0000.5174.

O estudo foi realizado na Oficina Ortopédica Fixa localizado na Unidade de Ensino e Assistência de Fisioterapia e Terapia Ocupacional no CCBS-UEPA, contando com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Pará (FAPESPA).

A Pesquisa possui cunho qualitativo e quantitativo de caráter experimental, descritivo, prospectivo, do tipo antes e depois, transversal em grupo único. O universo amostral é constituído por 20 pacientes hansenianos apresentando grau ll de incapacidade, reabsorção óssea e/ou lesão do nervo fibular.

Foram utilizados três instrumentos para a avaliação dos pacientes, sendo estes a Medida Canadense de Desempenho Ocupacional (COPM), a Medida de Independência Funcional (MIF) e a Escala SALSA (*Screening of Activity Limitationand Safety Awareness*). Os instrumentos foram reaplicados após a dispensação das férulas de Harris e das órteses para garra ulnar

Para a avaliação do desempenho ocupacional, utilizou-se a COPM, uma entrevista semiestruturada, na qual o paciente aponta cinco ocupações significativas que apresentam problemas de desempenho, sendo atribuídas, a estas, pontuações que variam de 01 a 10, considerando seu desempenho e satisfação com a atividade executada.

A MIF é uma avaliação funcional com 18 itens, usada para mensurar o nível de independência dos pacientes nas áreas de cuidado pessoal, controle dos esfíncteres, mobilidade, comunicação e cognição-social. Ela foi projetada para mensurar o nível de independência dos pacientes.

Para dimensionar a limitação de atividades, pacientes foram avaliados com a utilização da Escala SALSA, um instrumento que mensura a limitação de atividade nos indivíduos afetados pela hanseníase. A escala abrange cinco domínios, envolvendo olhos, mãos (destreza e trabalho), pés (mobilidade) e autocuidado.

Durante a prescrição da órtese para garra ulnar e da férula de Harris, foram priorizados os aspectos antropométricos, respeitando o biótipo do indivíduo, suas limitações sensoriais e motoras. Com relação ao processo de confecção, a presente pesquisa teve enfoque em órteses confeccionadas a partir de materiais alternativos, entre eles se encontra o Policloreto de Vinila (PVC) e o couro. Outros materiais de baixo custo, como rebites, elásticos, cola de sapateiro e Etileno Acetato de Vinila (EVA), também foram utilizados durante o acabamento.

Resultados e Discussão

Com a utilização das escalas de avaliação COPM, MIF e SALSA pode-se apresentar as dificuldades dos indivíduos durante a realização de suas atividades de vida diária, a qual

motivaram o interesse para a realização do estudo paraobservar e avaliar quais as principais dificuldades encontradas durante a execução do desempenho ocupacional deste grupo específico, enfocando as suas dificuldades e necessidades, a fim de produzir e realizar treinos com TAs para minimizar os efeitos incapacitantes desta lesão.

Devido aos agravos físicos decorrentes da doença, os pacientes expressam dificuldades na execução de atividades do cotidiano, em consequência das limitações apresentadas. Dessa forma, a utilização de recursos de tecnologia assistiva, como adaptações e órteses,torna-se necessário para maximizar as funções remanescentes. Por conseguinte, tendo em vista que a capacidade física dos indivíduos é prejudicada pelo agravo de doenças, o uso do recurso é fundamental, de modo que proporciona ao indivíduo a inclusão social.

Para a confecção dos dispositivos foram utilizados materiais economicamente viáveis, visando a redução de custos para aquisição dos equipamentos, além de melhoria nos critérios de prescrição por meio da avaliação individualizada de cada indivíduo, respeitando suas medidas exatas e particularidades anatômicas, reduzindo-se a ocorrência de lesões secundárias causadas pela má utilização das órteses e por pontos de pressão.

A reutilização e transformação destas matérias-primas brutas visam à replicabilidade, objetivando substituir os materiais importados utilizados na confecção de órteses e adaptações por outros que possam atender as mesmas indicações terapêuticas e clínicas, mantendo características estruturais e de qualidade análogas aos dispositivos convencionais favorecendo redução de custos e acessibilidade.

A técnica de Rodrigues, desenvolvida pelo Terapeuta Ocupacional Jorge Lopes Rodrigues Júnior, permite realizar a planificação do tubo de Policloreto de Vinila a fim de transformá-lo em material primordial na confecção de dispositivos economicamente acessíveis.

Órtese para Garra Ulnar

A órtese para garra ulnar foi prescrita para pacientes que manifestaram um quadro de hiperextensão da articulação metacarpo-falangeana e flexão das falanges distais do quarto ao quinto dedo, condição causada pela paralisia dos músculos interósseos e lumbricais destes dedos.

Esse recurso, confeccionado por meio da Técnica de Rodrigues, possibilita a estabilização e garante o posicionamento funcional da mão, visando retardar a degeneração dos movimentos dos dedos por meio da mobilização e da manutenção desse segmento em padrão funcional (MARTELLO *et al*., 2020).

Materiais:

Tiras de velcro macio com 2,5 cm de largura, tiras de velcro áspero com 2,5 cm de largura, revestimento em EVA do mesmo tamanho do chassi estrutural, seis (06) rebites número três em ferro niquelado, duas (02) arruelas e cola de sapateiro.

Medidas antropométricas:

É necessário realizar as marcações anatômicas sobre as proeminências ósseas, articulações, contornos de membros e diâmetro ósseo. Ainda com relação à análise do membro do indivíduo, deve-se analisar os limites da prega palmar ventral ao realizar flexão metacarpo falangeana (MCF) e extensão das interfalangeanas (IF) além da flexão de punho.

Desenho técnico:

O desenho da órtese para a garra ulnar deve contornar o quarto e quinto dedos da

mão do paciente. Além disso, deve-se desenhar uma borda na região correspondente ao metacarpo do quinto dedo que aumenta gradativamente até atingir 1 centímetro ao final do osso semilunar do carpo.

A região correspondente a prega palmar proximal não deve ser desenhada, visto que a órtese não deve limitar o movimento de oponência do polegar. Entretanto, duas proeminências devem ser desenhadas ao redor dessa prega a fim de estabilizar a mão do paciente.

A proeminência superior deve ser desenhada na base do metacarpo do segundo dedo. Enquanto a proeminência inferior deve ser desenhada na região do osso escafoide do carpo. Esse desenho deve ser cortado com o auxílio de uma tesoura e transferido para uma placa de PVC planificada por meio da técnica de Rodrigues.

Figura 1. Desenho órtese garra ulnar

Corte e modelagem:

Os contornos do molde de papel devem ser desenhados com uma caneta permanente na placa de PVC. Em seguida, com o auxílio de uma serra tico-tico, deve-se cortar as marcações feitas anteriormente. A modelagem da órtese é feita com um soprador térmico, onde as bordas e proeminências traçadas na etapa do desenho técnico devem ser cuidadosamente dobradas a fim de não gerar pontos de pressão nas estruturas ósseas da mão.

Figura 2. Órtese garra ulnar PVC

Acabamento:

Devem ser realizados quatro furos nas regiões das interfalangeanas proximais e distais do quarto e quinto dedo. Após isso, deve-se fixar rebites juntamente com quatro pares de velcros ásperos e macios de 5 centímetros nos furos realizados. Mais dois furos devem ser feitos nas pontas da proeminência superior e inferior, a fim de fixar dois rebites com tiras de velcro macio e arruelas.

Ainda, deve-se colar uma tira de aproximadamente 8 centímetros na borda da região do metacarpo do quinto dedo. Por fim, um pedaço de EVA é colado com cola de sapateiro no chassi da órtese e três furos de arejamento devem ser realizados.

Figura 3. Órtese garra ulnar finalizada.

Órtese Férula de Harris

Após a realização da anamnese dos pacientes, observaram-se deformidades nos membros superiores e inferiores. Nos membros inferiores foi constatado principalmente o padrão de “pé caído” ou “pé equino”. Sendo caracterizado pela lesão do nervo fibular, a qual impossibilita a execução do movimento de dorsiflexão, prejudicando as etapas da marcha do indivíduo, em virtude de afetar a ação dos músculos tibiais anteriores e extensores longos dos dedos e do hálux.

Dessa forma, visando corrigir as etapas da marcha, foi prescrita a órtese férula de Harris para os pacientes que apresentavam dificuldade na realização do movimento de dorsiflexão, de forma que este dispositivo proporciona a execução correta da marcha, pois possibilita o equilíbrio biomecânico.

Materiais:

Para a confecção da órtese, fez-se uso de: couro sintético, rebites, acetato de vinila (EVA), fivela plástica de mochila, elástico e velcros.

Medidas Antropométricas:

As medidas para produção são obtidas através da mensuração das circunferências por meio da fita métrica, uma acima do maléolo lateral e outra 10 cm acima da primeira circunferência aferida.

Confecção:

1. Desenho do dispositivo em uma folha A4, levando em conta as medidas das duas circunferências aferidas;
2. Desenho no couro sintético;
3. Colocação de velcros, rebites, fivela e elástico;
4. Etapa de acabamento com a colocação do acetato de vinila (EVA), a fim de proporcionar maior conforto.

Acabamento:

Na região central da órtese foi colocada uma dupla camada de couro sintético, a fim de que ficasse mais rígido, com objetivo de realizar a tração necessária sem causar grandes deformidades que prejudicassem o desempenho. A motilidade executada pela férula é em consequência do elástico que foi acoplado no cadarço dos pacientes, o qual induz uma deformação, produzindo tensão, a qual é a força de tração responsável por deslocar os dedos do pé em direção à parte anterior da perna.

Figura 4: Órtese Férula de Harris.

Ortoprótese

Em situações específicas pode-se observar as funções de uma órtese e de uma prótese em um mesmo dispositivo ortopédico de forma simultânea, por exemplo, em casos de má formação congênita de membro inferior encurtado, onde o dispositivo é acoplado externamente e realiza um alinhamento como uma órtese e substitui a complementação do membro encurtado como uma prótese, sendo então utilizado o termo ortoprótese.

As estruturas rígidas do dispositivo de tecnologia assistiva foram construídas com o material fibra de vidro permitindo grande resistência mecânica, durabilidade e um peso bem reduzido, favorecendo a sustentação necessária para ser possível a realização do movimento que permite a articulação entre os segmentos do punho e o antebraço ao realizar os movimentos de flexão e extensão.

Figura 05. Ortoprótese.

Considerações finais

A férula de Harris é uma Tecnologia Assistiva que possui um grande impacto positivo na vida de pacientes hansenianos. A mobilidade é uma característica importante para a autonomia dos seres humanos. Visto que, a capacidade de deslocar-se de um lugar para o outro está presente em diversas atividades realizadas durante o dia, como o ato de fazer compras e buscar os filhos na escola.

Enquanto a órtese para garra ulnar possibilita a estabilização e garante o posicionamento funcional da mão, visando retardar a degeneração dos movimentos do quarto e quinto dedo por meio da mobilização e da manutenção desse segmento em padrão funcional. A ortoprótese confeccionada neste estudo favoreceu o alinhamento e a fixação do braço e antebraço dos pacientes. Além disso, permitiu a substituição da função de preensão dos dedos que estavam em padrão de garra e com reabsorção óssea, permitindo que a mão segurasse objetos de tamanhos e formas variadas.

É válido comentar que o trabalho em questão, ao propor Tecnologias Assistivas de baixo custo, acrescenta significativamente para a comunidade científica preocupada com a saúde pública. Isso ocorre, pois a hanseníase é uma doença que apresenta um expressivo número de casos até hoje. Dessa forma, os recursos com custos reduzidos, como a TA desenvolvida, promovem qualidade de vida para um número maior de pessoas.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. (2008). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Prevenção de Incapacidades. 3, Brasília, Ministério da Saúde.

CARVALHO, J. A. Órteses: um recurso terapêutico complementar. 2. ed. São Paulo: Editora Manoel, 2006.

COSTA, N.C. et al. EVOLUÇÃO TERAPÊUTICA DA HANSENÍASE DA ERA CHAULMÚRGICA ATÉ O TRATAMENTO NACIONAL NA COLÔNIA DO PRATA, NORTE DO BRASIL. **Revista Amazônica de Ciências Farmacêuticas**, v. 1, n. 1, p. 16-25, 2020.

ELUI, V.M.C.; SANTANA, C.S. Tecnologia Assistiva. In: FONSECA, M.C. R et al. Órteses **e Próteses**: indicações e tratamentos. São Paulo: Águia de Ouro, 2015.p. 263-295

GARCIA, R.R. **Hanseníase**: Conhecendo a doença, prevenindo incapacidades. 2014. 76 F. Tese (Mestrado em educação nas profissões da saúde). São Paulo: Pontifícia Universidade Católica-Faculdade de Ciências Medicas e da Saúde.

GARCIA, R.R. **Hanseníase**: Conhecendo adoença, prevenindo incapacidades. 2014. 76 F. Tese (Mestrado em educação nas profissões da saúde). São Paulo: Pontifícia Universidade Católica-Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde.

MARTELLO, SUZANE KETLYN et al. EVOLUÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE FÍSICA DE UM PACIENTE COM HANSENÍASE–RELATO DE CASO. In: II Congresso de Saúde Coletiva da UFPR. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. HANSENIASE. 28 de novembro de 2017. Disponivel em: http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/hanseniase

RODRIGUES JUNIOR, J.L. et al. Adaptações de Baixo-custo Para Pessoas Com Hanseníase. In: **Hanseníase: direitos humanos, saúde e cidadania**. 2020. p. 515- 515.

RODRIGUES JUNIOR, J.L. et al. O desenvolvimento de tecnologia assistiva/ortoprótese para a reabilitação de pacientes com hanseníase e presença de mão em garra e/ou reabsorção óssea. **Research, Society and Development**., v.10, n. 16, p. 1-13, 2021.

RODRIGUES, R.N.; ARCÊNCIO, R.A.; LANA, F.C.F. Epidemiologia da hanseníase e a descentralização das ações de controle no Brasil. Rev. Baiana enferm., v. 35, p. 1-12, 2021.

SÁ, NMCM. Efetividade da Atividade Exercício sobre o componente de desempenho força muscular em pacientes hansênicos com incapacidade decorrente de dano neural nas mãos. Belém. **Tese [Doutorado em**

Doenças Tropicais] – Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, 2014.

SANTOS, A. Percepção de portadores de hanseníase sobre as reações hansênicas e o cuidado de si. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. Pará, v. 4, n. 9, p. 43, 2018.

SANTOS, A. R.; IGNOTTI, E. Prevenção de incapacidade física por hanseníase no Brasil: análise histórica. **Ciência & Saúde Coletiva**., v. 25, p. 3731-3744, 2020.

SILVA OLIVEIRA, P. et al. Avaliação do grau de incapacidade neurofuncional dos pacientes com diagnóstico de Hanseníase Avaliação do grau de incapacidade neurofuncional em pacientes diagnosticados com hanseníase. **Revista Brasileira de Saúde**., v. 4, n. 4, pág. 15870-15887, 2021.

5

INFECÇÃO PELO HTLV-1: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS

Biatriz Araújo Cardoso Dias
George Alberto da Silva Dias
Hellen Thaís Fuzii

d.o.i.: 10.29327/5550905.1-5

Pascal
Editora

6.1 HTLV-1

O HTLV-1, vírus T Linfotrópico Humano do tipo 1, pertencente ao gênero *Deltaretrovirus*, à família *Retroviridae* e subfamília *Orthoretrovirinae*, apresenta um tamanho médio que varia entre 80 e 110 nanômetros de diâmetro, e seu genoma é formado por duas moléculas de RNA (ácido ribonucleico) de cadeia simples, iguais e de polaridade positiva. Este vírus infecta preferencialmente células linfoides T periféricas, predominantemente linfócitos T CD4+, e em menor extensão os linfócitos T CD8+.

As primeiras descrições do vírus ocorreram no início dos anos 80 de modo independente no Japão e nos Estados Unidos. No Japão, a linhagem celular de um paciente com leucemia de células T do adulto armazenava um retrovírus que produzia antígenos, os quais reagiam com soros de outros pacientes com leucemia de células T do adulto, sendo designado como vírus associado à leucemia de células T do adulto. Já nos Estados Unidos, o vírus foi isolado a partir da cultura de linfócitos de um paciente com linfoma cutâneo de células T do adulto, sendo denominado, naquela época, como retrovírus tipo C. No entanto, ele somente foi descrito pela primeira vez na literatura mundial como o primeiro retrovírus associado à doença em humanos por Poiesz *et al*. (1980), e desde então, tem sido identificado em todos os cinco continentes.

Em 1982, os grupos de Gallo e Hinuma perceberam que esses dois vírus isolados se tratavam do mesmo, pois se assemelhavam e apresentavam a mesma sequência de nucleotídeos e adotaram a nomenclatura de HTLV-1.

Além de sua associação com Leucemia/Linfoma de células T no adulto (LLCTA), muitos relatos na literatura mostraram que o HTLV-1 também está associado a outras doenças humanas, sendo a mais notável delas uma desordem neurológica conhecida como paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH). Essa associação foi verificada quando um estudo realizado por Gessain et al. (1985) demonstrou que pacientes com paraparesia espástica tropical, na região da Martinica, apresentavam sorologia positiva para HTLV-1 em 68% dos casos.

Em 1986, uma condição neurológica similar à da região da Martinica também foi descrita no Japão, a qual foi denominada como mielopatia associada ao HTLV-1. Posteriormente, Román e Osame (1988) concluíram se tratar da mesma doença após a comparação das características clínicas e laboratoriais, passando a ser largamente usado o termo combinado paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH).

Em 1982, foi descoberto um segundo vírus linfotrópico das células T humanas, o HTLV-2. Entretanto, ele não foi etiologicamente associado a nenhuma doença humana até o momento. Em 2005, foram identificados mais dois tipos virais, o Tipo 3 (HTLV-3) e o Tipo 4 (HTLV-4) em amostras de sangue de indivíduos nativos da África Central. Não se sabe ainda se os HTLV-3/4 podem ser transmitidos entre seres humanos e se são capazes de desencadear doenças nos seus portadores.

A transmissão do HTLV-1 pode ocorrer pela relação sexual desprotegida, compartilhamento de seringas entre usuários de drogas injetáveis, transfusão sanguínea, transplante de órgãos e de mãe para filho, por via placentária, durante o parto e, principalmente, por aleitamento materno. Sendo que, os grupos com maior vulnerabilidade para a infecção do HTLV-1 são os indivíduos que fazem uso de drogas injetáveis, profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens, pessoas que receberam transfusão sanguínea anteriormente ao ano de 1993 e indivíduos em atividade sexual com pessoas vivendo com HTLV.

Estudos epidemiológico sobre a infecção pelo HTLV-1 apresentam certos vieses, pois a maioria destes estudos foram conduzidos com dados retrospectivos ou com populações distintas, as quais apresentam suas peculiaridades, o que dificulta a análise comparativa, resultados conflitantes e definições inapropriadas das taxas de incidência e prevalência. Sendo assim, o número de indivíduos infectados pelo HTLV-1 é impreciso. Em escala mundial, acredita-se que de 5-10 milhões indivíduos estejam infectados por este vírus, sendo que a sua distribuição não é homogênea. As regiões de maior endemicidade desta infecção são: o sudoeste do Japão, a África Subsaariana, a América do Sul, o Oriente Médio e as ilhas da Melanésia.

Na América do Sul, em especial no Brasil, na Argentina, na Colômbia e no Peru, estima-se que a prevalência seja de aproximadamente 2% de soropositividade para a infecção pelo HTLV-1, tendo os doadores de sangue como referência.

No Brasil, nota-se a falta de estudos de caráter epidemiológico que abordem a prevalência da infecção pelo HTLV-1 na população geral. Contudo, levando-se em consideração os doadores de sangue, estima-se que entre 800 mil e 2,5 milhões de pessoas vivendo com HTLV-1/2 no Brasil, variando entre as regiões geográficas, etnia, nível educacional, condições socioeconômicas e fatores de risco. Os estudos mostram que a soroprevalência em doadores de sangue foi heterogênea, variando entre 0,04 e 1%, dependendo da localidade. As maiores prevalências foram encontradas nas regiões norte e nordeste. Os estados da Bahia, Pará, Maranhão e Pernambuco apresentam as maiores prevalências. A elevada prevalência enquadra o Brasil como um país endêmico para esta infecção. Além disso, provavelmente, é o país que apresenta o maior número absoluto de pessoas convivendo com este vírus no mundo.

Na região da Amazônia brasileira, o HTLV-1 foi identificado em populações distintas em meados dos anos 90, sendo que, os primeiros casos de doença causada por esse vírus, foi descrito por Ishak e colaboradores (2002) em três pacientes que desenvolveram PET/MAH na cidade de Belém.

Os estudos epidemiológicos na região amazônica foram realizados em várias populações, o que inclui doadores de sangue, mulheres grávidas, indígenas, em agregados familiares e populações vulneráveis. Como são populações distintas, trazem suas peculiaridades epidemiológicas, o que prejudica o vislumbre da epidemiologia desta infecção na região norte do Brasil.

Na população indígena da Amazônia brasileira, o HTLV circula via transmissão sexual e da mãe para o filho, sendo que mais de 20% das crianças com menos de 9 anos são infectadas em virtude dessa população manter uma forte agregação familiar, que chega a envolver de duas a três gerações (BRASIL, 2020).

Em populações urbanas na região amazônica, verificam-se variações na prevalência deste vírus, mesmo quando uma mesma população é avaliada novamente em épocas distintas. Na cidade de Rio Branco, estado do Acre, em um estudo realizado por Colin *et al.* (2003), mostrou-se uma prevalência de 0,09% entre os doadores de sangue. Já Catalan-Soares *et al.* (2005) identificaram 0,5% e Mota-Miranda *et al.* (2008) descreveram a prevalência de 0,46%. Em Manaus, estado do Amazonas, Galvão-Castro et al. (1997) a prevalência em doadores de sangue foi de 0,008%. Entretanto, Passos *et al.* (2014) verificaram a prevalência de 0,14%. No Pará, a prevalência do HTLV-1 é em torno de 1,14% (variação de 0-1,61%) tendo como base as comunidades ribeirinhas do Nordeste do Estado (FERREIRA *et al.,* 2010) e de 0,91-1,61% nos doadores de sangue.

Aspectos Clínicos

A infecção pelo HTLV-1 é assintomática, geralmente estimando-se aproximadamente 90% dos casos. Entretanto, pode ocorrer o desenvolvimento de duas condições clínicas, principalmente: a LLCTA e a PET/MAH. Cerca de 2 a 4% desenvolvem a LLCTA e de 0,25 a 4% dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 desenvolvem a PET/MAH. Além destas manifestações, este vírus está associado à dermatite associada ao HTLV-1, à Uveíte associada ao HTLV-1 (UAH), disfunções do trato urinário, pneumonia, doenças reumatológicas, dentre outras.

Leucemia-Linfoma de células T adultas (LLCTA)

A LLCTA é uma alteração maligna que afeta as células T $CD4^+$ infectadas pelo HTLV-1. Possui quatro subtipos clínicos: agudo, crônico, linfomatosa e indolente (smoldering). Essa classificação baseia-se em critérios diagnósticos como linfadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia, hipercalcemia, infiltração de órgãos e envolvimento da pele. Dependendo do subtipo, os sinais e sintomas diferem entre os pacientes, podendo apresentar febre, tosse, icterícia, ascites, derrame pleural e infecções oportunistas.

O mecanismo exato da patogênese da LLCTA ainda não é totalmente elucidado, no entanto, considera-se um processo de carcinogênese, no qual a infecção pelo HTLV-1 representa o primeiro passo. A LLCTA resulta de uma proliferação clonal de células infectadas pelo vírus, com uma transformação maligna progressiva. As proteínas regulatórias virais do HTLV-1, em destaque a Tax e HTLV-1 Basic Zipper Protein (HBZ), desempenham papéis importantes no processo oncogênico. A proteína Tax é de grande importância para o início da oncogênese, estimulando a proliferação celular, pois ela ativa vias transcricionais, incluindo o NF-κB, SRF e CREB. Além disso, Tax pode inativar funcionalmente p53, resultando na inibição de apoptose das células infectadas, o que levaria à proliferação clonal (SWAIMS *et al*., 2010). Como a Tax é alvo do sistema imunológico, sua expressão é inibida e HBZ é expresso, assumindo a função de Tax, sendo importante na fase mais tardia do processo oncogênico.

Além disso, este vírus interfere na resposta imunológica uma vez que as células CD4+, as quais são infectadas pelo HTLV-1, orquestram esta resposta. Com a infecção, as células CD4+ apresentam alterações na secreção de citocinas, o que pode influenciar na oncogênese. Nota-se que na LLCTA há modificações na expressão de citocinas. Como exemplo, a expressão de IFN-g nas células infectadas. A expressão de IFN-g está associada à expressão de TAX. Com a inibição da expressão de Tax nas células leucêmicas, há a diminuição de IFN-g, o que pode influenciar na oncogênese.

Em pacientes com LLCTA, ocorre um aumento de expressão de mRNA para TGF-b, entretanto, aparentemente não há aumento desta citocina no soro desses pacientes. Porém, como o TGF-b induz a diferenciação de células Treg no sangue periférico, isso pode explicar a maior circulação de células Treg nos pacientes com LLCTA apresentam em relação aos pacientes que desenvolveram PET/MAH e doadores saudáveis. Isso pode influenciar na resposta contra as células leucêmicas, como também pode explicar a susceptibilidade às infecções oportunistas que estes pacientes apresentam.

Outra citocina que apresenta destaque na LLCTA é a IL-10. Esta citocina está aumentada nestes pacientes, quando comparados àqueles que desenvolveram PET/MAH e doadores saudáveis. A IL-10 está associada a proliferação e sobrevivência de célula. Pode ser induzida por TAX ou HBZ, e sua maior expressão está associada a um pior prognóstico dos pacientes.

Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1

A PET/MAH é a manifestação neurológica mais comum associada ao vírus, e conforme os critérios da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1988), ela é caracterizada clinicamente por paraparesia espástica com sinais piramidais, de evolução lenta e progressiva, comprometendo a função esfincteriana e distúrbios sensoriais, além de sorologia positiva para o HTLV-1.

O desenvolvimento das incapacidades neurológicas ocorre normalmente durante o primeiro ou segundo ano do curso da doença, indicando uma possível fase inflamatória inicial, seguida por uma fase degenerativa prolongada.

A evolução da doença ocorre de forma mais rápida em mulheres, porém a razão para que isto ocorra ainda é desconhecida. No entanto, hormônios sexuais femininos podem estar associados ao avanço do quadro da PET/MAH, pois a progressão da doença é mais rápida em mulheres que iniciaram o quadro antes da menopausa, quando se comparado ao contrário. Outra possível associação à progressão clínica é a alta carga viral, sugerindo aumento da proliferação e migração de linfócitos infectados para o sistema nervoso central (SNC), assim como indivíduos imunossuprimidos.

As características clínicas da doença envolvem distúrbios motores, sensoriais e autonômicos. Estes achados incluem fraqueza muscular e espasticidade de extremidades inferiores, distúrbios sensoriais (principalmente a vibratória e menos frequente a proprioceptiva) e ataxia sensorial, disfunção de bexiga e, menos comum, de intestino, hiperreflexia generalizada, exceto nos casos de neuropatia concomitante.

Os sinais sensoriais incluem parestesias nos pés, podendo ocorrer também nas mãos, além de alterações da sensibilidade tátil, dolorosa e vibratória nos membros inferiores. O nível sensorial é compatível com lesões na medula torácica inferior, entretanto, não há um nível medular bem delimitado do acometimento da sensibilidade.

Os sintomas autonômicos incluem os distúrbios vesicais/intestinais e disfunção sexual, que geralmente têm início insidioso, mas ocasionalmente podem ocorrer de forma abrupta ao longo de semanas. Alguns estudos observaram que os sintomas de bexiga neurogênica, como aumento da frequência urinária, urgência, incontinência e/ou retenção, são muito comuns no início da doença, ou até precedendo o desenvolvimento do quadro de paraparesia. Os sinais mais comuns de disfunção autonômica incluem bexiga neurogênica, bexiga hiperativa, peristaltismo intestinal diminuído e disfunção erétil no homem. Os sinais e sintomas menos comuns incluem sinais cerebelares, neurite e atrofia óptica e nistagmo.

Os principais sintomas motores incluem distúrbios na marcha, com queixas iniciais de tropeços frequentes, aumento do risco de quedas, além de fraqueza muscular. Esses sintomas apresentam distribuição assimétrica nas fases iniciais, seguido de acometimento simétrico, com a progressão da doença. Aproximadamente 60% dos pacientes apresentam, como primeiro sintoma, fraqueza muscular dos membros inferiores, podendo progredir para uma marcha espástica anormal.

As lesões neurológicas podem afetar a integridade do controle do tônus, controle motor, coordenação motora, força muscular, equilíbrio e sensibilidade, fatores essenciais à execução da marcha funcional, suscitando o surgimento de fatores que interferem na marcha, principalmente a espasticidade.

Os grupos musculares da cintura pélvica e dos membros inferiores estão acometidos, contribuindo para uma marcha espástica, com diminuição da velocidade, do equilíbrio

dinâmico e aumento do dispêndio energético (fadiga). O padrão, na maioria dos casos, é o da marcha “em tesoura”, característica da presença de hipertonia bilateral nos membros inferiores, com encurtamento grave e fraqueza dos músculos pélvicos, adutores e da cadeia anterior e posterior dos membros inferiores. Os passos tornam-se arrastados e lentos, comprometendo as fases da marcha. Os movimentos perdem sua seletividade, provocando uma alteração no sinergismo funcional entre as cinturas escapular e pélvica, com acentuada imobilidade da articulação sacro-ilíaca. O grau de espasticidade e fraqueza tornam-se, portanto, os principais fatores limitantes da marcha, sendo necessários dispositivos que os auxiliem na deambulação, e estes evoluem com a progressão da doença onde em estágios mais avançados, estes pacientes ficam restritos à cadeira de rodas.

A patogênese da PET/MAH ainda não está elucidada, mas existem três hipóteses para explicá-la: a teoria da citotoxicidade direta, a teoria da autoimunidade e a teoria do dano celular circundante. A primeira hipótese direciona para um mecanismo de citotoxicidade direta onde as células T citotóxicas CD8+ específicas para antígenos do HTLV-1 cruzariam a barreira hematoencefálica e destruiriam, por mecanismos citotóxicos diretos ou via produção de citocinas, as células glias infectadas pelo HTLV-1. A segunda hipótese, denominada de autoimune, aponta para um processo de mimetismo molecular, na qual a semelhança entre uma proteína neuronal (ribonucleoproteína nuclear hnRNP-A1) do hospedeiro e a mais importante proteína do vírus, o antígeno Tax, acarretaria um processo inflamatório de autoimunidade com lesão neuronal. Neste mecanismo, as células CD4+ e CD8+ contra o HTLV-1, ao atravessar a barreira hematoencefálica, confundiriam a célula neuronal como uma célula infectada pelo HTLV-1, disparando uma resposta autoimune, causando a morte da célula neuronal. A terceira hipótese, e a mais aceita de todas, também denominada de dano circundante ou “bystander damage”, envolveria os linfócitos T CD4+ infectados e os linfócitos T CD8+ específicos anti-HTLV-1, que juntos atravessariam a barreira hematoencefálica e produziriam grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias levando a um processo de intensa inflamação e destruição das células gliais. De qualquer forma, ocorre uma inflamação no sistema nervoso central, o que leva à lesão tecidual.

Imunologicamente, os pacientes que desenvolvem PET/MAH apresentam maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, como as IL-4, IL-6, IL-8, IFN-g e TNF-a no plasma. As células T infectadas de pacientes com PET/MAH produzem citocinas como IFN-g e TNF-a espontaneamente. Essas citocinas não estão somente aumentadas no soro, mas também no líquido cefalorraquidiano, o que pode promover a resposta inflamatória vista no sistema nervoso central, com consequente lesão, o que ocasiona PET/MAH. Aparentemente, a expressão de IFN-g é que direciona a resposta inflamatória, o que estimula as células imunológicas, incluindo as células T citotóxicas, as quais podem lesar o sistema nervoso central.

Outras doenças associadas ao HTLV-1

Além da LLCTA e PET/MAH, a infecção pelo HTLV-1 está associada a doenças inflamatórias como uveíte, conjuntivite, síndrome de Sicca, ceratite intersticial, dermatite infecciosa, artrite, miose, síndrome de Sjögren, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves e polineuropatias. Também está associada a outras doenças infecciosas, como tuberculose e estrongiloidíase. Infecções oportunistas associadas, como a tuberculose, são frequentemente desenvolvidas em pacientes com LLCTA, devido ao seu estado imunocomprometido e tratamento associado. A infecção disseminada por Strongyloides stercoralis no contexto da infecção pelo HTLV-1 é provavelmente devido à diminuição das secreções de IgE, IL-4, IL-5 e IL-13, que potencializam a resposta anti-helmíntica. Assim, a infecção pelo HTLV-1 é considerada um fator de risco para a disseminação de S. stercoralis. Esta infecção

por parasitas é relacionada à expansão clonal HTLV-1 em indivíduos assintomáticos. Além disso, indivíduos infectados pelo HTLV-1 com dermatite infecciosa têm um aumento de clones positivos HTLV-1. Assim, pode ser apropriado tratar S. stercoralis e dermatite infecciosa em indivíduos infectados pelo HTLV-1, para reduzir o risco de expansão clonal.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, A. Q. C. *et al*. HTLV-I and neurological conditions: when to suspect and when to order a diagnostic test for HTLV-I infection? **Arq. Neuro-Psiquiatr**., Rio de Janeiro, v. 67, n. 1, p.132-138, 2009.

ARAUJO, A. Q. C.; SILVA, M. T. T. The HTLV-1 neurological complex. **Lancet Neurol**., Rio de Janeiro, v. 5, n. 12, p. 1068-76, 2006.

ARAUJO, A. Q. *et al*. HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Brazil: a nationwide survey. HAM/TSP Brazilian Study Group. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**., v. 19, n. 5, p.536-41, 1998.

BITTENCOURT, A. L.; FARRÉ, L. Leucemia/linfoma de células T do adulto. **An Bras Dermatol,** v. 83, n. 4, p. 351-9, 2008.

BRAÇO, I. L. J.; DE SÁ, K. S. G.; WAQASI, M.; QUEIROZ, M. A. F.; DA SILVA, A. N. R.; CAYRES-VALLINOTO, I. M. V. et al. High prevalence of human T-lymphotropic virus 2 (HTLV-2) infection in villages of the Xikrin tribe (Kayapo), Brazilian Amazon region. **BMC Infect Dis**. v. 19, n. 1, p. 459, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. **Guia de manejo clínico da infecção pelo HTLV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 80p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Prevalência da infecção por HTLV-1/2 no Brasil.** Boletim Epidemiológico: Ministério da Saúde. v. 51, n. 48, p.11-19, 2020.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. *et al*. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. **Rev Panam Salud Pública**, Washington, v. 19, n. 1, p. 44-53, 2006.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. *et al*. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 35, n. 5, p. 499-508, out, 2002.

CAROD-ARTAL, F. J.; MESQUITA, H. M.; RIBEIRO, L. S. Manifestaciones neurológicas y discapacidad en pacientes que padecen mielopatía asociada al HTLV-I. **Neurologia**, Brasília, v. 23, n. 2, p. 78-84, 2008.

CATALAN-SOARES, B.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; PROIETTI, F. A. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, p. 926-31, june, 2005.

CHAMPS, A. P. S. et al. Mielopatia associada ao HTLV-1: análise clínico-epidemiológica em uma série de casos de 10 anos. **Rev. Soc. Brás. Med. Trop**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 6, p. 668-672, 2010.

COFFIN, J. M. The discovery of HTLV-1, the first pathogenic human retrovírus. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 112, n. 51, p. 15525-9, 2015.

COLIN, D. D. et al. Prevalência da infecção pelo vírus linfotrópico humano de células T e fatores de risco associados à soropositividade em doadores de sangue da cidade de Rio Branco, AC, Brasil (1998-2001). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**., v. 36, n. 6, p. 677-83, 2003.

COOK, L. B. *et al.* HTLV-1: persistence and pathogenesis. **Virology**., v. 435, n. 1, p. 131-40, 2013.

COOK, L. B. *et al.* HTLV-1–infected T cells contain a single integrated provirus in natural infection. **Blood**. v. 120, n. 17, p. 3488-90, 2012.

COOPER, S. A.; VAN DER LOEFF, M. S.; TAYLOR G. P. The neurology of HTLV-I

DA COSTA, C. A.; FURTADO, K. C. Y. O.; FERREIRA, L. D. S. C.; ALMEIDA, D. D. S.; LINHARES, A. D. C.; ISHAK, R. et al. Familial transmission of human T-cell lymphotrophic virus: silent dissemination of an emerging but neglected infection. **PLoS Negl Trop Dis.** v. 7, n. 6, p. e2272, 2013.

DE SOUZA, R. L.; PEREIRA, M. V. S.; DA SILVA, R. M.; SALES, J. B. L.; GARDUNHO, D. C. L.; MONTEIRO, J. C. et al. Molecular Epidemiology of HIV-1 and HTLV-1/2 Among Female Sex Workers in Four Cities in the State of Para, Northern Brazil. **Front Microbiol**. v. 11, p. 1-11, 2020.

EUSEBIO-PONCE, E. *et al*. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and

associated diseases. **Rev Esp Quimioter**, v. 32, n. 6, p. 485-496, 2019.

FERREIRA, L. S. C. *et al.* Soroprevalência do vírus linfotrópico de células T humanas em comunidades ribeirinhas da região nordeste do Estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 1, n. 3, p. 103-8, 2010.

GALLO, R. C. History of the discoveries of the first human retroviruses: HTLV-Iand HTLV-2. **Oncogene**, v. 24, p. 5926–5930, 2005.

GALVÃO-CASTRO, B. et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. Transfusion, v. 37, n. 2, p. 242-3, 1997.

GALVÃO-CASTRO, B. et al. Epidemiologia e origem do HTLV-1 em Salvador estado da Bahia: a cidade com a mais elevada prevalência desta infecção no Brasil. **Gaz Méd Bahia**, Bahia, v. 79, n. 1, p. 3-10, 2009.

GESSAIN, A. *et al*. Antibodies to human T-lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. **Lancet,** London, v. 2, n. 8452, p. 407-10, 1985.

GESSAIN, A.; CASSAR, O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-I infection. **Front Microbiol**., v. 15, n. 3, p.388, 2012.

GONCALVES, D. U. *et al.* HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) inflammatory network. **Inflamm Allergy Drug Targets**, v. 7, n. 2, p. 98-107, 2008.

GROSS, C.; THOMA-KRESS, A. K. Molecular Mechanisms of HTLV-1 Cell-to-Cell Transmission. **Viruses**, v.8, n. 74, p. 1-22, 2016.

HINUMA Y. *et al.* Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA,** v. 78, n. 10, p. 6476-80, 1981.

HOSHINO, H. Cellular Factors Involved in HTLV-1 Entry and Pathogenicit. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 3, n. 222, p. 1-13, 2012.

ICTV—International Commitee on Taxonomy of Viruses. Taxonomy history: primate T-lymphotropic virus 1; 2017. https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=20164226. Acessed 10 Nov 2019

infection. **Pract Neurol**., v. 9, n. 1, p.16-26, 2009.

ISHAK, R. *et al.* HTLV-I associated myelopathy in the northern region of Brazil (Belém- Pará): serological and clinical features of three cases. **Rev Soc Bras Med Trop**., v. 35, n.3, p.243-6, 2002.

ISHAK, R.; ISHAK, M. O. G.; VALLINOTO, A. C. R. The challenge of describing the epidemiology of HTLV in the Amazon region of Brazil. **Retrovirology**., v. 17, n. 1, p.4, 2020

KANNIAN, P.; GREEN, P. L. Human T Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1): Molecular Biology and Oncogenesis. **Viruses**, Basel, v. 2, n. 9, p. 2037-77, 2010.

KEIKHA, M.; KARBALAEI, M. Overview on coinfection of HTLV-1 and tuberculosis: Mini-review. **J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.**, v. 23, p. 1-4, 2021.

LAIRMORE, M. D. et al. Molecular determinants of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and spread. **Viruses**, Basel, v. 3, n. 7, p. 1131-65, 2011.

MAHIEUX, R.; GESSAIN, A. HTLV-3 and HTLV-4 viruses: discovery, epidemiology, serology and molecular aspects. Viruses, Basel, v. 3, n. 7, p. 1074-1090, July 2011.

MATSUURA, E.; YAMANO, Y.; JACOBSON, S. Neuroimmunity of HTLV-I Infection. **J Neuroimmune Pharmacol.**, Bethesda, v. 5, n. 3, p. 310-25, 2010.

MOTA-MIRANDA, A. C. *et al.* HTLV-1 infection in blood donors from Western Brazilian Amazon region: seroprevalence and molecular study of viral isolates. **Journal of Medical Virology**, v. 80, n. 11, p. 1966-71, 2008.

NAKAGAWA, M. *et al.* HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. **J Neurovirol**. v. 1, n. 1, p. 50-61, 1995.

OLIVEIRA, S. R.; AVELINO, M. M. Importância da infecção pelo Vírus Linfotrópico–T Humano tipo 1 (HTLV-1), síndromes clínicas associadas e transmissão vertical. **Rev. Patol. Trop**, Goiânia, v. 36, n. 1, p. 17-34, 2007.

OLIVEIRA-FILHO, A. B.; ARAÚJO, A. P. S.; SOUZA, A. P. C.; GOMES, C. M.; SILVA-OLIVEIRA, G. C.; MARTINS, L. C. et al. Human T-lymphotropic virus 1 and 2 among people who used illicit drugs in the state of Pará, northern Brazil. **Sci Rep**. v. 9, p. 14750, 2019.

PAIVA, A.; CASSEB, J. Origin and prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and type 2 (HTLV-2) among indigenous populations in the Americas. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 57, n. 1, p. 1-13, 2015.

PASSOS, L. N. M. et al. Absence of HTLV-1/2 infection and dermatological diseases in Manaus, State of Amazonas, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** Uberaba. v. 47, n. 4, p. 507-509, jul/ago, 2014.

POIESZ, B. J. *et al*. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 77, n. 12, p. 7415-7419, 1980.

POPOVIC, M. *et al.* The virus of Japanese adult T-cell leukaemia is a member of the human T-cell leukaemia virus group. **Nature**, v. 300, n. 5887, p. 63-6, 1982.

QUARESMA, J. A. S. *et al*. HTLV-1, Immune Response and Autoimmunity. **Viruses.** v. 8, n. 1, p. 5, 2016.

RAFATPANAH, H.; HOSSEINI, R. F.; POURSEYED, S. H. The Impact of Immune Response on HTLV-I in HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). **Iran J Basic Med Sci**. v. 16, n. 3, p. 235–241, 2013.

REKAND, T. Clinical assessment and management of spasticity: a review. **Acta Neurol. Scand. Suppl.**, Bergen, n. 190, p. 62-6, 2010.

RIBEIRO, M. A. et al. Geographic distribution of human T-lymphotropic virus types 1 and 2 among mothers of newborns tested during neonatal screening, Minas Gerais, Brazil. **Rev. Panam. Salud. Publica**, Minas Gerais, v. 27, n. 5, p. 330-7, 2010.

ROMÁN, G. C.; OSAME, M. Identity of HTLV-I-associated tropical spastic paraparesis and HTLV-I-associated myelopathy. **Lancet**., v.1, n. 8586, p. 651, 1988.

ROMANELLI, L. C.; CARAMELLI, P.; PROIETTI, A. B. F. C. Human T cell lymphotropic virus (HTLV-I): when to suspect infection? **Rev Assoc Med Bras**., v. 56, n. 3, p. 340-7, 2010.

ROSADAS, C. *et al*. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV). **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 30, esp. 1, e. 2020605, 2021.

SANTOS, E. L. *et al*. Caracterização molecular do HTLV-1/2 em doadores de sangue em Belém, Estado do Pará: primeira descrição do subtipo HTLV-2b na região Amazônica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 42, n. 3, p. 271–6, 2009.

SANTOS, S. B.; MUNIZ, A. L.; CARVALHO, E. M. Imunopatogênese da mielopatia associada ao HTLV-I. **Gazeta Médica da Bahia**, Bahia, v. 79, n. 1, p. 11-17, 2009.

SATOU, Y. *et al*. HTLV-I basic leucine zipper factor gene mRNA supports proliferation of adult T cell leukemia cells. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 103, n. 3, p. 720-5, 2006.

SHOEIBI, A. *et al.* "HTLV-I Infection" Twenty-Year Research in Neurology Department of Mashhad University of Medical Sciences. **Iran J Basic Med Sci**., v.16, n. 3, p. 202-7, 2013.

SWAIMS, A. Y. *et al.* Immune activation induces immortalization of HTLV-1 LTR-Tax transgenic CD4+ T cells. **Blood**, v. 116, n. 16, p. 2994-3003, 2010.

TAYLOR, G. P. *et al*. Prospective study of HTLV-I infection in an initially asymtomatic cohort. **J Acquir Immune Defic Syndr**., v. 22, n. 1, p. 92-100, 1999.

TAYLOR, G. P.; MATSUOKA, M. Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. **Oncogene**, v. 24, n. 39, p. 6047-57, 2005.

USUI, T. *et al.* Characteristic expression of HTLV-1 basic zipper factor (HBZ) transcripts in HTLV-1 provirus-positive cells. **Retrovirology,** v. 5, n. 34, p. 1-11, 2008.

VERDONCK, K. *et al.* Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. **Lancet Infect Dis**., v. 7, n. 4, p. 266-81, 2007.

VICENTE, A. C. P. *et al.* Genetic Characterization of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 in Mozambique: Transcontinental Lineages Drive the HTLV-1 Endemic. **PLoS Negl Trop Dis**., v. 5, n. 4, e1038, April, 2011.

WOLFE, N. D. *et al*. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. **Proc. Natl. Acad. Sci**. **U S A**, v.102, n. 22, p. 7994-99, 2005.

World Health Organization, 1988. Scientific Group on HTLV-I Infections and Associated Diseases, Kagoshima, Japan, 10-15 December 1988: report.

YAMANO, Y.; SATO, T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Front Microbiol**., Lausanne, v. 3, p. 389, 2012.

YELNIK, A. P. *et al.* How to clinically assess and treat muscle overactivity in spastic paresis. **J. Rehabil. Med**., Paris, v. 42, n. 9, p. 801-7, 2010.

6

AVALIAÇÃO DO CONTROLE URINÁRIO DE PACIENTES INFECTADOS

Érica Carneiro Feio
Tainá Alves Teixeira
Cibele Nazaré Câmara Rodrigues

d.o.i.: 10.29327/5550905.1-6

Pascal
Editora

Fisiologia da Micção

A bexiga urinária é uma víscera oca com paredes musculares fortes, caracterizada por sua grande distensibilidade. Trata-se de um reservatório temporário de urina, a qual se encontra na pelve menor, nos adultos. Apresenta duas funções importantes: armazenamento de urina e esvaziamento. O armazenamento de urina ocorre a baixa pressão, o que implica que a bexiga relaxa durante a fase de enchimento; distúrbios nessa função podem resultar em sintomas do trato urinário inferior (STUI), como urgência, frequência e incontinência de urgência, os componentes da síndrome da bexiga hiperativa. O esvaziamento requer uma contração coordenada da bexiga e relaxamento da uretra; distúrbios nessa função podem ocasionar sintomas de hesitação, fluxo fraco, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga e gotejamento pós-miccional.

O mecanismo de continência urinária possui, apesar da aparente simplicidade em seu funcionamento, um complexo controle em vários níveis. Uma vez adquirida a capacidade de armazenar urina na infância, a decisão de eliminá-la envolve percepção de enchimento completo da bexiga; decisão de esvaziá-la sem completo enchimento e decisão social de quando é apropriado iniciar a micção.

Todos os componentes do trato urinário inferior (TUI) devem ser coordenados para permitir o armazenamento e a evacuação normais da urina da bexiga. Essa coordenação é alcançada por um complexo sistema de controle neural, no qual a atividade aferente do TUI desempenha um papel importante. Há uma sinalização aferente contínua durante o armazenamento. A distensão da bexiga tem sido considerada por muito tempo para evocar atividade aferente mediante fibras A mielinizadas conectadas em série com as fibras musculares lisas, reagindo à distensão ou contração das células. As contrações miogênicas, que não são coordenadas, podem contribuir para a sinalização aferente. Essas contrações podem se tornar mais coordenadas e, assim, iniciar eventualmente o reflexo da micção.

O reflexo da micção é reflexo espinhal totalmente autônomo, mas pode ser inibido ou facilitado pelos centros cerebrais. Esses centros incluem (1) potentes centros facilitadores e inibitórios no tronco cerebral, localizados principalmente na ponte, e (2) vários centros localizados no córtex cerebral que são principalmente inibitórios, mas podem se tornar excitatórios. A micção voluntária é, em geral, iniciada da seguinte maneira: primeiro, o indivíduo contrai voluntariamente a musculatura abdominal, o que aumenta a pressão na bexiga e permite que quantidade extra de urina, pelo aumento de pressão, entre o colo vesical e na uretra posterior, distendendo suas paredes. Isso estimula os receptores de estiramento e desencadeia o reflexo da micção, inibindo simultaneamente o esfíncter uretral externo. Durante a eliminação da urina, com o fluxo parassimpático, ocorre a contração do músculo detrusor e o fluxo simpático gera o relaxamento do esfíncter interno, esfíncter externo e o assoalho pélvico (de GROAT *et al*., 2015). De forma geral, toda a urina é esvaziada, restando resíduo pós-miccional raramente maior que 5 a 10 militros.

Função Urinária e HTLV

A mielopatia classicamente associada ao vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) é caracterizada por um processo inflamatório de desmielinização da medula espinhal principalmente ao nível torácico que provoca alterações sensoriais e/ou motoras.

Indivíduos com Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia (PET/MAH) podem apre-

sentar distúrbios urinários em praticamente todos os indivíduos e em cerca de 14% dos indivíduos HTLV-1 sem PET/MAH sendo essas manifestações um sinal de importante evolução do vírus e aumento da gravidade da infecção viral.

Sintomas urinários podem preceder o diagnóstico final da HTLV (CASTRO, 2007). Devido à disfunção autonômica, alterações motoras, principalmente, de membros inferiores associadas a hiperreflexia do detrusor e dissinergia vesico-esfincteriana (RIBAS), sintomas como sensação de esvaziamento incompleto, polaciúria, urgência miccional ou urge-incontinência, frequência urinária aumentada, noctúria, incontinência urinária, jato fraco ou intermitente, sensação de esvaziamento incompleto e retenção urinária podem ocorrer.

Ademais, os sintomas urinários influenciam negativamente na qualidade de vida dos indivíduos infectados pelo HTLV-1. Devem ser feitos investimentos em recursos terapêuticos para diminuir os riscos de infecção urinária e preservação de um sistema urinário funcional. Medidas devem ser tomadas para aliviar as limitações psicossociais, físicas e emocionais nos indivíduos afetados para melhorar a qualidade de vida.

Assoalho Pélvico

O assoalho pélvico é composto por músculos, ligamentos e fáscias que sustentam a bexiga, os órgãos reprodutivos e o reto. Os músculos do assoalho pélvico podem ser divididos em superficiais e profundos.

A camada externa é composta pelos músculos bulbocavernoso, isquiocavernoso e músculo transverso do períneo.

A camada profunda, denominada diafragma pélvico, é composta pelos músculos elevadores do ânus e o músculo coccígeo. Os elevantadores do ânus são compostos por três músculos: pubococcígeo, iliococcígeo e puborretal. Os elevadores do ânus, um à direita e outro à esquerda, separam a cavidade pélvica das fossas isquio-retais, formando a maioria do diafragma pélvico. As fibras anteriores irão circundar a vagina, as intermediárias formam o feixe puboretal e as posteriores compõem os músculos iliococcígeos. Esse tecido mole, nos quais envolve o osso da pelve, é formado por 2 ossos divididos em ílio, ísquio e púbis (ANDERSSON; ARNER, 2004; JUC *et al*., 2011; HALL 2011). Já o músculo coccígeo é menor, tem sua origem na espinha esquiática e vai se inserir na parte inferior do sacro e superior do cóccix.

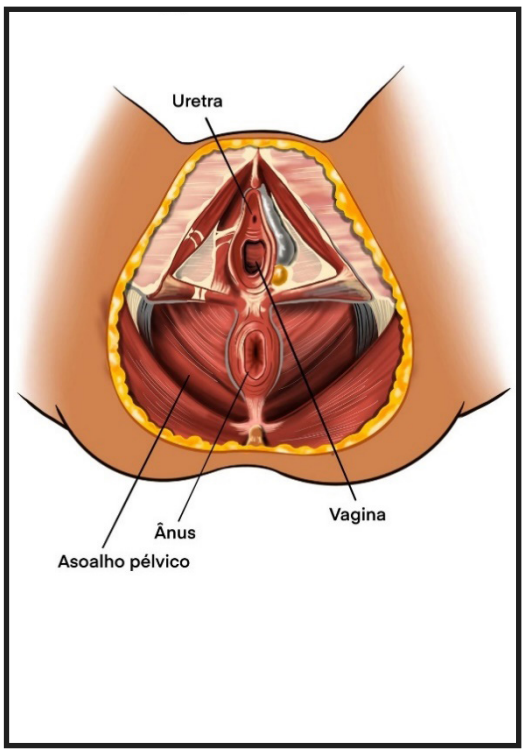


Figura 1. Assoalho pélvico.

Ilustração: SILVA, B.

O assoalho pélvico também pode ser didaticamente dividido em compartimentos (Figura 1): o anterior inclui a bexiga e a uretra; o compartimento médio inclui a vagina e o útero; e o compartimento posterior inclui o ânus e o reto. Os músculos do assoalho pélvico atuam na sustentação dos órgãos das cavidades pélvica e abdominal através da contração e relaxamento coordenados. Além disso, com o aumento da pressão intra-abdominal, os músculos do assoalho pélvico se contraem e fecham a vagina e os esfíncteres uretrais. Esta ação sob o esfíncter uretral contribui para manter a continência urinária.

O relaxamento desses músculos ocorre durante os processos fisiológicos da micção.

Avaliação Cinéticofuncional do Assoalho Pélvico

Ao se realizar uma avaliação, é necessária preocupação com o bem-estar do paciente, respeito pelo corpo, um local limpo, higienizado e tratar o paciente sem preconceitos. Compreender a sensibilidade do paciente em relação ao toque, ao desnudamento e posições corporais. Necessário, ainda, prestar esclarecimentos sobre o funcionamento da MAP, sobre os mecanismos da continência urinária, utilizando esquemas, textos, desenhos, vídeos, esclarecer o problema e apresentar o esquema terapêutico.

OBJETIVOS DA AVALIAÇÃO

- Informar ao paciente sobre a atuação fisioterapêutica;
- Criar e/ou fortalecer laços de confiança paciente x terapeuta;
- Diagnóstico cinético-funcional;
- Traçar condutas eficazes.

ETAPAS DA AVALIAÇÃO

Os componentes da avaliação foram divididos em etapas:

1. Avaliação da qualidade de vida
2. Anamnese
3. Exame físico

QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE VIDA

São importantes na avaliação pré e pós-terapêutica. São subjetivos e influenciados por fatores pessoais e culturais. Podem ser aplicados de forma individual ou assistidos. Avaliam a qualidade de vida, a situação de perda e a severidade dos sintomas, devendo ser preenchido antes da anamnese. Os traduzidos e validos para a língua portuguesa são o *King's Health Questionnaire (KHQ) e o* International Consultation on Incontinence Questionnaire- Short Form (ICIQ-SF).

O KHQ é composto por 21 questões, divididas em oito domínios: percepção geral de saúde, impacto da incontinência urinária, limitações de atividades diárias, limitações físicas, limitações sociais, relacionamento pessoal, emoções, sono/disposição. O KHQ é pontuado por cada um de seus domínios variando de 0 a 100 e quanto maior a pontuação, pior é a qualidade de vida relacionada àquele domínio.

O ICIQ-SF é um questionário que avalia a qualidade de vida de pacientes com incontinência urinaria, além de conter perguntas sobre a frequência, quantidade, tempo e circunstâncias da perda de urina.

ANAMNESE

A anamnese deve ser criteriosa. Permite a exclusão imediata de determinadas técnicas; oferece uma visão holística do paciente; oferece esboço do prognóstico. Devem ser coletados os dados pessoais, queixa principal, história da doença atual, história familiar, patologias associadas, medicamentos em uso, perda de urina ao esforço, quando perde urina, frequência miccional, uso de forro, dados sobre ato miccional, dados sobre o funcionamento intestinal, antecedentes ginecológicos, dados sobre a atividade sexual e os antecedentes obstétricos.

EXAME FÍSICO

Com o paciente em posição supina, quadris flexionados e abduzidos, observam-se as condições da pele; se há cicatrizes ou feridas na região perineal. Em seguida, solicita-se a contração voluntária do assoalho pélvico. O movimento a ser observado é a aproximação do clitóris ao corpo perineal (sentido ventral e cranial). A contração involuntária do assoalho pélvico é observada ao se solicitar tosse ou manobra de valsalva. A contração involuntária do assoalho pélvico está envolvida na manutenção da continência urinaria. De fato, a contração reflexa é considerada um dos principais mecanismos de prevenção de incontinência urinária, uma vez que aumenta a pressão uretral, permitindo a manutenção de um gradiente positivo de pressão urinária durante um estresse como a tosse.

A avaliação da integridade do arco reflexo do segmento de S1 - S4 ocorre com a estimulação dos reflexos clitoridiano e cutâneo anal. No primeiro, o estímulo com um cotonenete no clitóris provoca contração do músculo bulbocavernoso. O reflexo cutâneo anal ocorre após estimulação da pele próxima ao ânus, que provoca contração do esfíncter anal externo.

A sensibilidade da região é avaliada pelos dermátomos das raízes dos nervos genitofemoral (L1 e L2), responsável pela inervação dos lábios vaginais, e o nervo pudendo (S2 a S4), pela inervação do assoalho pélvico.

A avaliação da função dos músculos do assoalho pélvico é a realizada por meio do esquema PERFECT, conforme quadro 1.

PERFECT	Resposta esperada
P (power)	Contração voluntária máxima - graduada por meio da escala modificada de Oxford
E (endurance)	Resistência: refere-se ao tempo (até 10 segundos) em que a mulher consegue manter o grau de função muscular alcançado na escala modificada de Oxford
F (Fast)	Repetição: número de repetições (até dez) em que a mulher consegue manter o grau de contração voluntária máxima (P), durante os segundos registrados na etapa E. Com intervalos de 4 segundos de repouso entre cada contração
C (contraction)	
E (every)	Contração cronometrada: completa o acrônimo e lembra o examinador de cronometrar e registrar a sequência da avaliação
T (timed)	

REFERÊNCIAS

ABELSON B, SUN D, QUE L, NEBEL RA, BAKER D, POPIEL P, AMUNDSEN CL, CHAI T, CLOSE C, DiSANTO M, FRASER MO, KIELB SJ, KUCHEL G, MUELLER ER, PALMER MH, PARKER-AUTRY C, WOLFE AJ, DAMASER MS. Sex differences in lower urinary tract biology and physiology. **Biol Sex Differ.** 2018 Oct 22;9(1):45. doi: 10.1186/s13293-018-0204-8. PMID: 30343668; PMCID: PMC6196569.

ALJURAIFANI R, STAFFORD RE, HALL LM, VAN DEN HOORN W, HODGES PW. Task-specific differences in respiration-related activation of deep and superficial pelvic floor muscles. **J Appl Physiol** (1985). 2019 May 1;126(5):1343-1351. doi: 10.1152/japplphysiol.00704.2018. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30870081.

ANDERSSON, KE; ARNER, A. Urinary Bladder Contraction and Relaxation: Physiology and Pathophysiology. **Physiological Reviews**, 84(3), 935–986, 2004.

ANDERSSON, KE; HEDLUND, P. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. **Urology**, 60(5), 13–20, 2002.

ANDRADE R, TANAJURA D, SANTANA D, CARVALHO EM. Association between urinary symptoms and quality of life in HTLV-1 infected subjects without myelopathy. **Int Braz J Urol** 2013;39(6):861-

CASTRO, Néviton M. et al. Urinary symptoms associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection: evidence of urinary manifestations in large group of HTLV-I carriers. **Urology**, v. 69, n. 5, p. 813-818, 2007.

de GROAT WC, GRIFFITHS D, YOSHIMURA N. Neural control of the lower urinary tract. **Compr Physiol.** 2015 Jan;5(1):327-96. doi: 10.1002/cphy.c130056. PMID: 25589273; PMCID: PMC4480926.

EICKMEYER, S. M. (2017). Anatomy and Physiology of the Pelvic Floor. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, 28(3), 455–460. doi: 10.1016/j.pmr.2017.03.003

HALL, JE. **Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

JUC, RU; COLOMBARI, E; SATO, MA. Importância do sistema nervoso no controle da micção e armazenamento urinário. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v.36, n.1, p. 55-60, Jan./Abr. 2011.

LIMA A, MARTINS L, Fernanda M, GRASSI R. Human T-Lymphotropic Virus-1 associated myelopathy / tropical spastic paraparesis is associated with sexual dysfunction in infected women of reproductive age. **Sexual Medicine** 2018. https://doi.org/10.1016/j.esxm.2018.07.0026.

TIM S, MAZUR-BIAly AI. The Most Common Functional Disorders and Factors Affecting Female Pelvic Floor. **Life (Basel)**. 2021 Dec 14;11(12):1397. doi: 10.3390/life11121397. PMID: 34947928; PMCID: PMC8704638.

7

AVALIAÇÃO DO NEURODESENVOLVIMENTO E DO CONTROLE POSTURAL EM PACIENTES INFECTADOS POR HIV

Lucieny da Silva Pontes
Stephanie Araújo Chucre Yoshino
Bruno Giovanni Silva
Renan da Costa Maués
Anselmo de Athayde Costa e Silva

d.o.i.: 10.29327/5550905.1-7

Pascal
Editora

Introdução

A síndrome da imunodeficiência humana (AIDS) continua a ser um dos maiores problemas de saúde no mundo contemporâneo. É transmitida pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), sendo o tipo 1 o mais prevalente. É conhecido por ter capacidade de converter seu RNA em DNA no interior da célula do hospedeiro, passando, assim, a integrar o seu material genético.

O sistema imunológico é primeiramente afetado, seguido pelo sistema nervoso. O envolvimento das funções do sistema nervoso, tanto centrais quanto periféricas, vem sendo estudado ao longo dos anos, assim como o advento das terapias antirretrovirais (TARV's), que aumentaram a sobrevida e mudaram o curso da endemia, contudo trouxeram como efeito adverso a neurotoxicidade das drogas.

Investigações prévias relataram déficits nas funções cognitivas, sensoriais e motoras em indivíduos infectados pelo HIV. Estudos histopatológicos e de neuroimagem identificaram alterações em estruturas corticais e subcorticais, como atrofia cortical e anormalidades na substância branca em crianças expostas ao vírus com e sem HIV. Crianças com HIV de progressão lenta – aquelas assintomáticas que receberam TARV mínima ou não receberam antes dos 10 anos, clínica e imunologicamente estáveis – também atestaram anormalidades na substância branca em exames de imagem. Assim, é possível que em algum momento pessoas vivendo com HIV irão experimentar algum déficit neurológico. Dessa forma, é necessário instituir medidas preventivas para detecção precoce de anormalidades subclínicas para intervenção imediata, a fim de evitar incapacidades permanentes. É necessário conhecer os instrumentos e métodos de avaliação utilizados em pesquisas clínicas para a análise de déficits sensório-motores de pessoas vivendo com HIV, que serão apresentados nesse capítulo.

Evidências neurofisiológicas

Desde as fases iniciais até as mais tardias, o cérebro é um importante reservatório do HIV. As possíveis rotas para neuro-invasão podem ocorrer via células da glia, do sistema imunológico, por mediadores imunológicos que rompem a barreira hematoencefálica, ou através da rede linfática meníngea, do líquido cefalorraquidiano ou por meio de axônios dos nervos periféricos, ou cranianos. A Figura 1 demonstra as principais rotas de neuro-invasão do HIV.

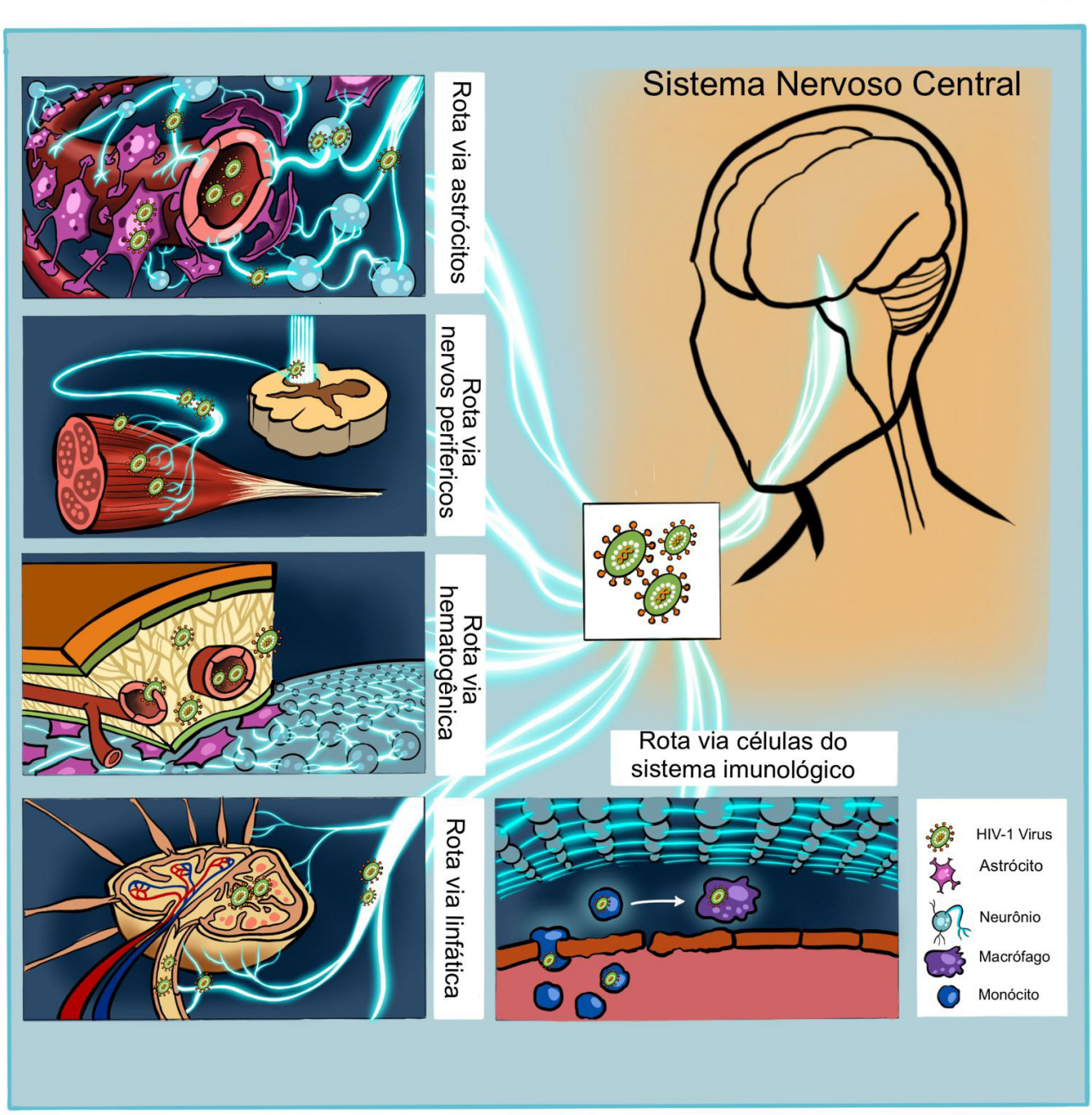


Figura 1. Rotas de invasão do HIV ao sistema nervoso.

Ilustração: SILVA, B.

Astrócitos são importantes células da glia responsáveis pela neuroplasticidade, neuroproteção e pela neuropatologia mediada pelo HIV. A invasão do HIV aos astrócitos ocorre por endocitose, por um mecanismo complexo envolvendo rota endocítica intracelular, endossomos precoces, tardios e de reciclagem, Rabs e proteínas associadas. Há evidências de detecção de antígenos virais em astrócitos por imunocitoquímica. Contudo, estudos com análises de tecidos cerebrais infectados pelo HIV têm demonstrado infecção latente ou improdutiva provocada por astrócitos. Foi demonstrado abundante adsorção de partículas de HIV em astrócitos infectados. Mais recentemente, observou-se que a endocitose do HIV-1 nos astrócitos não é bem-sucedida, pois inibidores endossomais e proteassômicos não aumentam a suscetibilidade à infecção, devido ao PH ácido das vesículas endossomais, que levam à degradação viral. Os astrócitos se mostram resistentes à infecção do HIV, sendo esse evento chamado de “beijo de morte”, contudo podem servir como reser-

vatório viral de longo prazo.

O HIV tem predileção pelas células do sistema imunológico, além dos linfócitos TCD 4+, seu principal alvo, tem tropismo por monócitos/macrófagos. O mecanismo de invasão do HIV em macrófagos ocorre por várias rotas e desempenha um papel determinante no estabelecimento, persistência e patogênese da infecção. Sua ação, liberando citocinas pro-inflamatórias evitam a replicação viral e ativam outras células da imunidade inata e adaptativa no controle da infecção, diferentemente dos linfócitos T-CD4, parecem ser mais resistentes ao HIV, contudo servem de reservatório viral atuando como um "cavalo de Tróia" para transmitir a infecção ao sistema nervoso.

Outra rota do HIV ao SNC é por ativação de citocinas pró-inflamatórias. Mediadores inflamatórios como o TNF-alfa aumentam a permeabilidade das células endoteliais no cérebro, facilitando a entrada do vírus pela barreira hematoencefálica. Vários estudos apontam que o HIV tem sido frequentemente detectado no líquido cefalorraquidiano e tecido cerebral, mesmo na ausência de sintomas neurológicos. A rede linfática meníngea é outra possível rota do HIV. No fluido intersticial de tecidos corporais com HIV circulante há também células do sistema imune, então macrófagos/monócitos infectados por HIV invadem as junções endoteliais descontínuas da barreira hematoencefálica para migrar até o cérebro, mesmo quando o indivíduo é assintomático, tem baixa carga viral e está em uso de TARV.

Adicionalmente, evidências de envolvimento do sistema nervoso periférico (SNP) têm sido colocadas em debate. Estudos citam a lesão axonal devido ao neurotropismo viral e/ou a neurotoxicidade das TARV como causadoras de alterações sensório-motoras e metabólicas. Há evidências de alterações patológicas como degeneração axonal distal, do neurônio do gânglio da raiz dorsal, a presença de infiltrado celular inflamatório e a redução epidermal da fibra nervosa. Alguns inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, tais como a didanosina, zalcitabina e a estavudina têm sido citados como causadores da Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica do HIV (PDIC). Os inibidores de protease vêm sendo vinculados ao desenvolvimento de anormalidades metabólicas, chamadas coletivamente de síndrome lipodistrófica do HIV.

É indiscutível o envolvimento do sistema nervoso como reservatório viral e, também, como foco do neurotropismo do HIV e da neurotoxicidade das TARV's, contudo as lesões e suas consequências são dependentes de vários fatores como a carga viral, resposta imunológica do indivíduo e tratamentos realizados. O HIV/AIDS pode provocar alterações contínuas e lentamente progressivas mesmo em indivíduo assintomáticos, com controle medicamentoso e com baixa carga viral, portanto é importante o rastreio para a detecção de anormalidades sensório-motoras subclínicas nessa população.

Avaliação do Neurodesenvolvimento e do Controle Postural em Crianças Infectadas pelo HIV

Globalmente, hoje, aproximadamente 3 milhões de crianças vivem com HIV/AIDS. Os avanços em medidas profiláticas e no tratamento medicamentoso reduziram drasticamente o número de casos novos. Mesmo assim, há 15,4 milhões de crianças expostas ao HIV e não infectadas e 54% [37% – 69%] de crianças entre 0-14 anos expostas à TARV. Mães que vivem com o HIV têm um risco muito baixo (abaixo de 5%) de contaminarem seus filhos por via vertical, caso tenham acesso efetivo ao tratamento profilático com o uso da TARV, o parto seja do tipo cesariana e o aleitamento materno suprimido. Apesar de novas infecções terem sido reduzidas em 52% mundialmente, o relatório anual da UNAIDS (programa das Nações Unidas contra o HIV e AIDS) de 2018, alerta quanto ao aumento crescen-

te no número de casos HIV/AIDS em vulneráveis, principalmente crianças e adolescentes, que estão sendo abandonadas em lugares nos quais o índice de desenvolvimento humano é precário.

Crianças mais jovens, pela imaturidade do sistema imunológico, apresentam maior predisposição à evolução rápida da doença, podendo apresentar maior risco de comprometimento do sistema nervoso. Sendo assim, precisam ser monitoradas por equipe especializada. Estudos com escalas de avaliação do neurodesenvolvimento, instrumentos de avaliação das pressões plantares e do equilíbrio, da atividade elétrica muscular, plataformas de força, dentre outros podem predizer um envolvimento neurológico prévio e contribuir para uma intervenção precoce rápida e efetiva, para o controle de possíveis deficiências e incapacidades causadas pelo HIV. Isto é importante, uma vez que os primeiros anos de vida são fundamentais para o desenvolvimento cerebral.

Avaliação com Escalas do Neurodesenvolvimento

Existem escalas de avaliação que detectam desvios/atrasos no neurodesenvolvimento na população infantil, em geral. Em estudos com crianças e adolescentes expostas ou vivendo com HIV/AIDS foram identificadas as escalas seguintes: Escala Motora Infantil de Alberta (do inglês *Albert Infant Motor Scale*, AIMS), Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley (do inglês *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, BSID-3), Escala Motora do Desenvolvimento de Peabody (do inglês *Peabody Developmental Motor Scale,*PDMS-2), escala de desenvolvimento de Denver II (do inglês *Denver Developmental Screening Test,* DDST-II*)*, Inventário de Avaliação Pediátrica de Incapacidade (PEDI), bateria de testes *Körperkoordinations test für Kinder* (KTK).

As escalas AIMS e BSID são amplamente utilizadas na população infantil. A AIMS avalia o desempenho motor grosseiro de crianças a termo e pré-termo de 0-18 meses, com possibilidade de detecção precoce de desvios do desenvolvimento motor. A BSID-3 avalia crianças de 1 a 42 meses, em cinco domínios: cognição, linguagem (comunicação expressiva e receptiva), motor (grosso e fino), social-emocional e componente adaptativo.

A escala de PDMS-2 avalia a execução das habilidades motoras finas e grossas de crianças até os 71 meses. Em uma amostra de 143 crianças, aquelas crianças que viviam com HIV+ apresentaram desempenho motor abaixo do percentil 50, quando comparadas com população de referência normal. O DDST-II é um instrumento com 125 itens que avalia o desenvolvimento pessoal-social, motor fino-adaptativo, motor grosso e linguagem. Gomes et al. (2009), realizaram estudo sobre o desenvolvimento psicomotor de crianças expostas e não expostas ao HIV, utilizando a escala BSID-2 e a PDMS-2, durante os dois primeiros anos de vida.

A escala PEDI é um teste padronizado baseado em julgamento. Este, parte de uma entrevista estruturada com os pais ou responsáveis que possam informar a respeito do desempenho funcional em atividades da vida diária da criança e visa caracterizar aspectos funcionais na faixa etária entre seis meses e sete anos e meio de idade, possui domínios de autocuidado, mobilidade e função social. Usando esta escala, foi identificado que lactentes nascidos de mães soropositivas que receberam TARV, que 14, 43% tiveram atraso na mobilidade pela escala PEDI. A bateria KTK avalia a coordenação corporal total, validada para crianças e adolescentes de 5 a 14 anos e 11 meses. Foram avaliadas 34 crianças e adolescentes com HIV utilizando a bateria KTK para investigar o desempenho motor grosso e observaram que crianças e adolescentes infectadas por via vertical pelo HIV e expostas ao uso prolongado da TARV apresentaram comprometimento do desempenho motor para

as tarefas de equilíbrio e lateralidade.

Crianças infectadas pelo HIV têm os piores desfechos do neurodesenvolvimento quando comparadas com crianças não infectadas. As crianças não infectadas e expostas ao HIV também apresentam risco para prejuízos sutis em linguagem expressiva e desenvolvimento motor bruto aos 2 anos. Então, a ampliação de estudos nessa área de conhecimento é necessária para fins de investigações subclínicas do neurodesenvolvimento ao longo dos anos, bem como para estabelecer rotinas de acompanhamento dessas crianças em serviços de saúde.

Avaliação do Controle Postural em Crianças e Adolescentes

O desenvolvimento do controle postural é parte fundamental para a aquisição do desenvolvimento motor normal. O controle postural requer a organização e integração de vários sistemas: somatossensorial, visual, vestibular, motor e áreas pré-motoras de nível superior, que integram as informações provenientes desses sistemas e, assim, controlam o corpo dentro de seus limites de estabilidade. A lesão de uma dessas estruturas pode provocar anormalidades do equilíbrio.

Anormalidades do controle postural ainda são pouco documentadas na população infantil com HIV. Pontes *et al*. (2019) avaliaram crianças e adolescentes com HIV e uso de TARV e identificaram anormalidades nas pressões plantares e no equilíbrio de crianças e adolescentes vivendo com HIV e referem que essas anormalidades estão sendo negligenciadas. Os autores utilizaram avaliação da sensibilidade com estesiômetro e diapasão, escala de equilíbrio pediátrica, baropodometria e estabilometria na posição estacionária com olhos abertos e fechados. No estudo, identificaram que crianças que vivem com o HIV descarregam grandes pressões plantares no retropé e apresentaram distúrbios do equilíbrio na ausência de sintomatologia neurológica. Medeiros *et al*. (2022) realizaram estudo semelhante com crianças e adolescentes com HIV utilizando plataforma de força em três condições de análise: olhos abertos, olhos fechados e em uma base de suporte instável. Inferiram que crianças e adolescentes vivendo com HIV e em uso da TARV também apresentaram pior desempenho de controle postural, quando comparadas com crianças sem HIV.

Neuropatias periféricas podem causar alterações sensório-motoras, que provocam anormalidades no controle postural e não é incomum estarem presentes em pessoas com HIV e em uso extensivo das TARV's, porém ainda são pouco investigadas na população infantil. Neuropatias inflamatórias desmielinizantes crônicas estão presentes em 50% da população adulta com HIV e em menor escala na população infantil. Dessa forma, é sugestivo que crianças e adolescentes vivendo com HIV são candidatos em potencial a desenvolverem anormalidade do equilíbrio por serem expostas tanto ao vírus quanto à neurotoxicidade medicamentosa das TARV's.

Estudos com eletromiografia de superfície ratificam essa informação, à medida que investigam a condução nervosa em crianças e adolescentes com HIV associados com neuropatia aguda e crônica. A síndrome de *Guillain Barré* tem sido relatada em pacientes com HIV e uso de TARV, sua causa provável é devido à toxicidade mitocondrial. Nesses casos, a criança queixa-se de dor muscular generalizada e progressiva, fraqueza e fadiga muscular.

Considerações finais

A exposição ao HIV acrescido do uso prolongado das TARV's pode ser um risco importante para comprometimento sensório motor, uma vez que o HIV utiliza várias rotas de acesso tanto ao SNC, quanto ao SNP, permanecendo latente por vários anos ou manifestando-se de forma mais agressiva e precoce em tecidos cerebrais em crianças menores. A neuro invasão pelo HIV lesa estruturas de múltiplos sistemas, importantes para o neurodesenvolvimento e para o controle postural de crianças e adolescentes vivendo ou expostas ao HIV, portanto a investigação precoce e periódica nos primeiros anos de vida deve ser estabelecida em programas de vigilância do desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.; LICHTMAN, A.; PILLAI, S. **Cellular and Mollecular Immunology** 9th edition. p. 608, 2016.

BLANCHETTE, N. et al. Cognitive Development in School-Age Children With Vertically Transmitted HIV Infection., v. 21, n. 3, p. 223–241, 2010.

CAPERS KN, TURNACIOGLU S, LESHNER RT, CRAWFORD JR. Antiretroviral therapy-associated acute motor and sensory axonal neuropathy. **Case Rep Neurol**. v.11, n.3, p.1-6. 2011.

CHAUHAN, A. et al. HIV-1 endocytosis in astrocytes: A kiss of death or survival of the fittest? 2014.

DE KEGEL, A. et al. Construct Validity of the Assessment of Balance in Children Who Are Developing Typically and in Children With Hearing Impairments. **Phys Ther**, v.90, n.12, p.1783-94. 2010.

FIALA, M. et al. TNF-a Opens a Paracellular Route for HIV-1 Invasion across the Blood-Brain Barrier. [s.l: s.n.].

GONZALEZ-DUARTE, A.; ROBINSON-PAP.SIMPSON, D.M. Diagnosis and Management of HIV-Associated Neuropathy. Neurol Clin, v.26, p.821-32. 2008.

HOARE, J. et al. A diffusion tensor imaging and neurocognitive study of HIV-positive children who are HAART-naïve "slow progressors." **Journal of NeuroVirology**, v. 18, n. 3, p. 205–212, jun. 2012.

HORAK, F.B. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? **Age Ageing,** v.35, n.2, p. 7-11. 2006.

JELSMA, J., DAVIDS, N. and FERGUSON, G. The motor development of orphaned chil-dren with and without HIV: Pilot exploration of foster care and residential placement. **BMC Pediatrics**, v11, p.11.2011.

LANCET CHILD, T.; HEALTH, A. Children and youth are crucial in the global AIDS response. 2018.

LEHMANN, H.C. et al. Mitochondrial dysfunction in distal axons contributes to human immunodeficiency virus sensory neuropathy. **Ann Neurol.**, v. 69, n.1, p.100–10. 2011.

MANCINI, MC**. Inventário de avaliação pediátrica de incapacidade (PEDI)**. Belo Horizonte: Ed. Da UFMG. 2005. 193p.

MARQUES et al. Coordenação motora de crianças e adolescentes portadores do vírus da imunodeficiência humana. Revista Ciência & Saúde, v.11, n.1, p.58. 2018.

MARTINEZ O, GOUD B. Rab proteins. **Biochim Biophys Acta**. V.1404, n.1-2, p.:101-12. 1998.

McHenry MS, McAteer CI, Oyungu E, McDonald BC, Bosma CB, Mpofu PB, Deathe AR, Vreeman RC. Neurodevelopment in Young Children Born to HIV-Infected Mothers: A Meta-analysis. **Pediatrics**. v141, n.2, p.:e20172888. 2018.

MEDEIROS RCDSC, SILVA RGD, MEDEIROS RMV, GOES CJD et al. Performance of postural balance in children and adolescents living with and without HIV. **Gait Posture**. V.91, p.42-47.2022.

PANDIT, A.; KUMAR DASANNA, A.; SINHA, S. Multifractal analysis of HIV-1 genomes. 2011.

PARCZEWSKI, M. Subtype variability and phylogenetic analyses in HIV. **HIV & AIDS Review**, v. 12, n. 4, p. 93–96, 1 jan. 2013.

PARDO, C. A.; MCARTHUR, J. C.; GRIFFIN, J. W. **(No Title)Journal of the Peripheral Nervous System**. [s.l: s.n.].

Pinheiro-Rubim, KD; Zanella, AK; Chiquetti, LMS Vigilância do desenvolvimento motor de bebês: importân-

cia da inserção do fisioterapeuta na puericultura, **Fisioter. Mov**., v. 34, e34114. 2021.

PIPER MC, DARRAH J. Motor assessment of the developing infant : Alberta Infant Motor Scale (AIMS). 2021;190.

PONTES et al. Variations in plantar pressure and balance in HIV-infected children in antiretroviral therapy. **Sci Rep**, v.9 n.1, p. 4344. 2019.

RICHERT, L. et al. Decline in locomotor functions over time in HIV-infected patients. **AIDS**, v. 28, n. 10, p. 1441–1449, 19 jun. 2014.

RONSCEVALLES, M.N. et al. From Egocentric to Exocentric Spatial Orientation: Development of Posture Control in Bimanual and Trunk Inclination Tasks. **J. Mot Behav,** v.37, n. 5. 2005.

RUEL, T. D. et al. Neurocognitive and Motor Deficits in HIV-Infected Ugandan Children With High CD4 Cell Counts. **Clin Infect Dis Adv Access**, v. 4, p. 1–8, 2012.

SACKTOR, N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. **Journal of neurovirology**, v. 8, n. SUPPL. 2, p. 115–121, 1 dez. 2002.

SCHÜTZ, S. G.; ROBINSON-PAPP, J. HIV/AIDS-Research and Palliative Care Dovepress HIV-related neuropathy: current perspectives. **HIV AIDS (Auckl)**, v. 5, p. 243-51. 2013.

SILVA, N et al. Perfil Motor e Funcional de Lactentes Expostos Verticalmente ao Vírus da Imunodeficiência Humana Motor. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde - USCS.,** v. 26, n.2, p.155-164. 2022.

SIMPSON, D.A. et al. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. **AIDS**, v.18, p.1403–12. 2004.

SOUZA, S. J. et al. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. 2013.

UNAIDS. ESTATÍSTICAS GLOBAIS SOBRE HIV 2021. Acesso: http: / Estatísticas - UNAIDS Brasil

VAZEUX R, BROUSSE N, JARRY A et al. AIDS subacute encephalitis. Identification of HIV-infected cells. **Am J Pathol**, v.126, p. 403–410. 1987.

VERANI, A.; GRAS, G.; PANCINO, G. Macrophages and HIV-1: dangerous liaisons. **Molecular Immunology**, v. 42, p. 195–212. 2005.

WEDDERBURN CJ et al. Early neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in the era of antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. Lancet Child Adolesc Health. v.6, n.6, p.393-408. 2022.

YADAV, S. K. et al. Altered structural brain changes and neurocognitive performance in pediatric HIV. **Neuroimage Clin**. 2017, v. 2, n.14, p. 316-322. 2017.

8

MANIFESTAÇÕES AUTONÔMICAS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES VIVENDO COM HIV

Marcio Clementino de Souza Santos
Silvia Maria Sobral Oliveira
Rodrigo Santiago Barbosa Rocha

d.o.i.: 10.29327/5550905.1-8

Pascal
Editora

O Sistema Nervoso Autônomo

O sistema nervoso visceral é também conhecido como sistema nervoso autônomo (SNA) ou vegetativo, refletindo a ideia de que suas funções não estão sobre o controle voluntário. Há uma ampla interação entre os sistemas somático e autônomo. O principal grupo de funções reguladas pelo sistema somático é a locomoção e a comunicação na superfície da pele, enquanto o sistema nervoso autônomo está baseado no controle de vasos sanguíneos, vísceras e glândulas.

A porção autonômica do sistema nervoso é subdividida em sistema simpático e parassimpático que, apesar de anatomicamente distintos, não é simples separar as ações desses dois tipos de sistemas nos seus tecidos alvos. As informações a respeito dos sistemas autonômicos simpático e parassimpático em ações antagônicas são datadas desde 1886, quando o pesquisador Walter Gaskell, da Universidade de Cambridge, detectou em seus experimentos as ações opostas desses subsistemas.

As funções do SNA foram elucidadas em uma série de experimentos fisiológicos importantes, pelos cientistas Ernst Weber, Eduard Leizig e Claude Bernard, na metade do século XIX. Tais pesquisadores estimularam a parada e a aceleração cardíaca pelos estímulos dos nervos vago e simpático, respectivamente.

A ação modulada dos sistemas simpático e parassimpático é importante para o controle e manutenção da homeostase corporal, pois, quando estímulos internos ou externos sinalizam a necessidade de uma determinada regulação, o sistema nervoso central (SNC) ativa o SNA para ações compensatórias.

Os neurônios eferentes do SNA, associados aos centros de controle homeostático no hipotálamo, na ponte e no bulbo do encéfalo, estimulam as vias simpáticas e parassimpáticas a controlarem funções como frequência cardíaca, pressão arterial, regulação da temperatura e equilíbrio hídrico.

O SNA apresenta uma porção central e uma periférica, correspondendo a primeira às suas origens e, a segunda, aos gânglios, às fibras nervosas e às estruturas inervadas. A primeira porção corresponde ao neurônio pré-ganglionar, que faz a comunicação do SNC com o gânglio autonômico. Já a segunda, ao neurônio pós-ganglionar, que possibilita a comunicação do gânglio autonômico com o tecido alvo inervado.

A estimulação ou inibição do tecido alvo inervado depende do subsistema estimulado, simpático ou parassimpático, e, consequentemente, do neurotransmissor liberado. Os neurônios parassimpáticos colinérgicos secretam acetilcolina no tecido alvo, que se liga aos receptores colinérgicos com afinidade à nicotina e à muscarina. Os neurônios adrenérgicos simpáticos secretam norepinefrina, que ao chegar ao tecido alvo, liga-se aos receptores α e β-adrenérgico.

Antes do neurônio autonômico liberar seu neurotransmissor específico no tecido alvo, algumas vias são percorridas. Primeiramente, o neurônio pré-ganglionar libera acetilcolina em receptores colinérgicos no gânglio autonômico, que estimula o neurônio pós-ganglionar colinérgico e adrenérgico. Na via simpática, o neurônio pós-ganglionar adrenérgico secreta e libera noradrenalina em receptores adrenérgicos α e β no tecido alvo. Já na via parassimpática, o neurônio pós-ganglionar colinérgico secreta e libera acetilcolina em receptores muscarínicos colinérgicos no tecido alvo.

O controle da função visceral é fundamentado na estimulação simpática e parassimpática, causando efeitos excitatórios, inibitórios ou sem ação em alguns órgãos. Existem

várias situações em que esses dois sistemas atuam de modo antagônico e recíproco, como, por exemplo, a musculatura lisa da parede das vísceras ocas que, geralmente, recebem descarga tanto adrenérgica quanto colinérgica, por isso sua atividade intrínseca diminui ou aumenta; e o controle intrínseco da frequência cardíaca aumenta pela estimulação simpática e diminui pela estimulação parassimpática. Na maioria das vezes, um dos dois sistemas exerce o controle dominante sob determinado órgão.

No coração, a influência autonômica direta ou reflexa, pelos eferentes simpáticos e parassimpáticos, é exercida sobre todas as propriedades eletrofisiológicas do órgão, representada pelo automatismo, condutibilidade e excitabilidade, bem como sobre a contractilidade do miocárdio. Isto mostra o importante papel que o sistema nervoso autônomo tem na regulação do funcionamento do coração, onde muitos processos fisiopatológicos causam modificações em sua modulação.

Em relação às vias eferentes do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular, o sistema nervoso parassimpático, por intermédio dos nervos vagos, carreia impulsos para os nódulos sinusal e atrioventricular, assim como para os átrios e para os ventrículos, liberando acetilcolina nos receptores muscarínicos; já o sistema nervoso simpático exerce influência sobre todo o aparelho circulatório, por meio dos nervos simpáticos, liberando noradrenalina nos receptores adrenérgicos α e β. As descargas simpática e parassimpática sobre o nódulo sinusal ocorrem, sincronicamente, a cada ciclo cardíaco, moduladas por mecanismos centrais (centros respiratório e vasomotor) e periféricos (oscilações da pressão arterial e movimentos respiratórios).

No que tange a atuação do sistema nervoso autônomo sobre a frequência cardíaca e sua variabilidade, a eferência parassimpática diminui a frequência cardíaca, enquanto a eferência simpática a aumenta; o balanço entre essas eferências sobre o nódulo sinusal acarreta alterações periódicas de curta e longa duração da variabilidade da frequência cardíaca, ou seja, a prevalência da atividade do sistema simpático reduz a variabilidade da frequência cardíaca, ao passo de que a prevalência da atuação vagal aumenta os níveis da variabilidade da frequência cardíaca.

O SNA responde por grande número de funções, atuando sobre diferentes sistemas orgânicos. Ademais, reconhecendo-se que o hipotálamo, integrado ao sistema límbico, influencia o comportamento emocional e instintivo do indivíduo, possibilita-se relacionar respostas comportamentais mediadas por estas áreas com alterações da função do sistema nervoso autônomo. Este panorama expõe a grande importância, na prática clínica, do adequado conhecimento dos aspectos fundamentais do SNA, de modo a possibilitar o diagnóstico e o tratamento das enfermidades com componente autonômico, capazes de atingir os mais distintos órgãos e sistemas.

Manifestações Autonômicas em Crianças e Adolescentes com HIV

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é considerada o estágio final da infecção por meio do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o qual pode ser transmitido por via sexual, parenteral e vertical. Ela é reconhecida por desencadear uma profunda imunossupressão, cedendo espaço para infecções oportunistas, neoplasias dentre outras manifestações.

A infecção por meio do HIV é um importante problema de saúde em todo o mundo. Dessa forma, é de fundamental importância que as autoridades governamentais e a sociedade, de forma organizada, promovam mobilizações para a propagação de informações,

por meio de campanhas e ações acerca da prevenção e atenção com os indivíduos que possuem o vírus, especialmente na população jovem. Ademais, estimava-se que, no ano de 2018, 1,7 milhões de crianças menores de 15 anos viviam com HIV, sendo que 90% delas habitavam a África Subsaariana.

Somado a isso, é valido ressaltar que ao longo dos anos o vírus do HIV passou por revoluções terapêuticas, fazendo com que pudesse se ter um melhor controle dessa doença. Atualmente, observa-se uma tendência para o aumento do número de infectados. No entanto, o advento da Terapia Antirretroviral (TARV) modificou o que antes se julgava ter um resultado fatal, em uma condição coordenável e crônica, possibilitando-se alcançar uma atenuação referente aos números de casos de transmissão vertical, como também um aumento da expectativa de vida e um declínio substancial na mortalidade de crianças com HIV.

Todavia, a literatura refere que o uso prolongado da TARV está associado a efeitos adversos, sendo então desencadeadas anormalidades metabólicas, como a Síndrome Lipodistrófica Associada ao HIV (SLHIV). Esta síndrome é caracterizada pela presença de alterações na distribuição do tecido adiposo, como também a resistência à insulina e dislipidemia, fazendo com que o indivíduo fique mais propenso ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DC).

Contudo, a prevalência de dislipidemias em crianças infectadas pelo HIV que fazem o uso contínuo de medicamentos antirretrovirais tem aumentado. Porém, a presença de dislipidemias também pode estar associada ao próprio HIV e a baixas contagens de CD4 antes do início da TARV.

Assim, ambos os aspectos podem contribuir para o surgimento de aterosclerose prematura e mortalidade por inflamação crônica, atividade trombótica e danos à estrutura endotelial. Dessa forma, é importante salientar que as manifestações desencadeadas pelo HIV são o principal fator que pode levar ao aumento de DC em indivíduos virgens de terapias.

Em um estudo realizado na Índia, foi constatado que frente a alto teor de carboidratos na dieta e a desnutrição, anormalidade metabólicas foram observadas em 20-35% de crianças virgens da TARV, como também alterações relacionadas ao crescimento, deixando enfatizado a real necessidade do monitoramento e cuidado com as mesmas a partir do momento que for introduzido a terapia.

Foi feita uma comparação entre as crianças com HIV que faziam o uso da TARV e as que eram virgens da terapia. Assim, foi detectado que as crianças com o uso da terapia apresentaram uma prevalência significativa de dislipidemia, ao serem comparadas com as crianças virgens da terapia.

Outrossim, um fator que deve ser abordado é quanto às alterações corporais, com o ganho de gordura que ocorre em todo o corpo, em decorrência da introdução da TARV. Pois as mesmas afetam tanto o crescimento, como o bem-estar das crianças, gerando um impacto significativo na saúde mental, baixa autoestima, quadros depressivos, sendo então uma barreira para a frequência e constância com o tratamento, levando então a uma baixa adesão.

O monitoramento da função cardíaca é de fundamental relevância, até mesmo em indivíduos assintomáticos, tendo em vista que a saúde cardiovascular em indivíduos com HIV em uso de antirretrovirais ainda tem suscitado resultados controversos.

Foi feito um estudo sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em indivíduos que faziam uso da TARV, no qual os indivíduos estudados tiveram um perfil de risco para

DC favorável, apresentando um valor mais baixo de forma significativa em todos os parâmetros da VFC. Juntamente a isso, foi verificado que a idade está associada a esses valores mais baixos da VFC. Dessa forma, pode-se dizer que ocorre uma diminuição na adaptação do sistema nervoso autônomo consoante o processo de envelhecimento.

É sabido também que crianças e adolescentes com HIV em uso da TARV apresentam índices da VFC significativamente melhores no domínio frequência, ao serem comparados com indivíduos saudáveis. Ainda assim, ambos apresentaram modulação autonômica geral semelhante e a capacidade funcional foi menor nos indivíduos com HIV positivo, fato analisado por meio do teste de caminhada de 6 minutos (TC6).

Os pacientes adultos com HIV positivo, que faziam uso de TARV combinada, obtiveram redução de 24 horas, de todos os seus parâmetros da VFC, ao serem comparados com grupo controle, no entanto, não foi avistada uma correlação entre a função autonômica e o tempo de infecção ou o tempo que a terapia foi empregada, sendo averiguada uma correlação inversa entre as variáveis determinadas e os triglicerídeos.

Ademais, literaturas vêm abordando quanto à associação entre os inibidores de protease (IP's) e o desenvolvimento de níveis elevados de colesterol e resistência à insulina, e que este fato poderia manipular o sistema cardiovascular, interferindo nas funções autonômicas e endoteliais. Contudo, por meio da análise comparativa entre o regime de TARV com e sem os IP, e o grupo controle, com achados lineares e não lineares da VFC, foi possível observar que todos os pacientes infectados pelo HIV, demostraram uma disfunção autonômica cardíaca, em direção à redução da modulação vagal cardíaca. Assim, sugere-se que um desequilíbrio autonômico no coração pode estar implicando no aumento do risco cardiovascular e o uso de IP está possivelmente associado a outros fatores.

Outrossim, podemos correlacionar esse achado, indicando um ponto positivo quanto ao uso de TARV na população pediátrica, já que a mesma não desencadeia efeitos prejudiciais a VFC. Ainda é escassa a literatura na investigação da disfunção autonômica em crianças e adolescentes com HIV/AIDS. A hipótese é que o sistema autonômico ainda não é totalmente afetado, uma vez que a TARV ainda não causou efeitos colaterais significativos como a síndrome lipodistrófica.

O mesmo não se observa em adultos com HIV/AIDS, e diferentes estudos atribuem disfunção autonômica em sujeitos com HIV/AIDS demonstrados a partir da diminuição da VFC em índices não lineares e lineares em grupos com HIV/AIDS mesmo em uso da TARV. Em outro estudo proposto para adultos em uso da TARV, foi aplicado um treinamento aeróbio (TA) de curta duração, para avaliar os efeitos na VFC em repouso e na função endotelial. Assim, foi verificada a melhora da VFC, sugerindo que os efeitos benéficos do TA no sistema nervoso autônomo podem diminuir o risco de DC. Concomitante a isso, também foi obtida a melhora da capacidade funcional por meio do VO2pico, porém sem melhora para a função endotelial.

Verificou-se que os pacientes portadores de dislipidemia foram diagnosticados com a mesma, mais tardiamente. Além de que, sabe-se que as chances de desenvolvê-la aumentam conforme a idade. No perfil lipídico, foi observada a presença de HDL baixo, porém os níveis de LDL e TG modulam esse efeito. E nesse estudo, o LDL e TG normais. Dessa forma, não se faz possível predizer seu risco para DC futuras. Entretanto, o acompanhamento se faz necessário para avaliar o efeito das drogas nas alterações lipídicas.

Para mais, outro estudo concluiu que crianças e adolescentes com HIV podem correr o risco de aterosclerose devido à inflamação crônica e dislipidemias, sendo fundamental aplicar intervenções para melhorar esse quadro e diminuir riscos.

Constatou-se que as crianças com HIV que faziam uso da TARV apresentaram paredes ventriculares mais espessas, e câmaras cardíacas mais dilatadas ao serem comparadas com o grupo controle. Em contrapartida, realizou-se uma análise da função cardíaca, com 64 crianças e adolescentes, que haviam sido infectados pelo HIV de forma vertical, e que faziam uso da TARV, e os comparou com um grupo controle. O mesmo, fez a aplicação do ecocardiograma, não obtendo diferenças quanto a função cardíaca entre os grupos.

Conjuntamente, indivíduos que adquiriram HIV de forma vertical e que faziam uso de TARV, tinham a função sistólica diminuída, a espessura intima-média e o tecido adiposo do epicárdico estavam aumentados em comparação com grupo saudável. Deste modo, os devidos achados, sugerem danos de DC subclínicas de forma precoce nesses pacientes jovens, mesmo com a ausência de fatores de risco.

Apesar de quase todos os medicamentos utilizados na TARV apresentarem efeitos colaterais, o benefício da combinação desses medicamentos, desencadeou uma redução na taxa de morbimortalidade relacionada a AIDS, superando os riscos a serem enfrentados por meio dessa terapia.

Sabe-se que o monitoramento contínuo por meio da equipe médica e o controle das dosagens, a prática de atividades físicas, e um bom plano alimentar, são ferramentas de saúde importantes na assistência a crianças e adolescentes, a médio e longo prazo. Com o intuito de tentar prevenir, retardar ou combater todo e qualquer efeito sistêmico, gerando assim uma melhor qualidade de vida para esses indivíduos.

REFERÊNCIAS

AABREU LC. Heart rate variability as a functional marker of development. **J. Hum. Growth Dev.** 2012; 22(3):279-282.

ACCIOLY MF, GALDINO GAM, SILVA GV, NERI GP, BORGES GF, MORAES FR. Non linear analysis of heart rate variability in HIV/AIDS infections. **Research, Society and Development.** 2022; 11(7): 1-10.

ACHARYA UR, JOSEPH KP, KANNATHAL N, LIM CM, SURI JS. Heart rate variability: a review. **Med Bio Eng Comput** 2006;44(12):1031-51.

AIRES, MM. **Fisiologia**. 3ª Ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2008. 312 p.

AUBERT AE, SEPS B, BECKERS F. Heart rate variability in athletes. **Sports Med.** 2003;33(12):889-919.

BEAR MF, CONNORS BW, PARADISO MA. **Neurociências** – Desvendando o Sistema Nervoso. 2ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

CARNEIRO CDL, BARROS BS, SILVA BGA, GONÇALVES ACB, OLIVEIRA DMS et al. Efeitos da terapia antirretroviral na variabilidade da frequência cardíaca e na capacidade funcional de crianças e adolescentes com HIV. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**. 2020; 28(3): 261- 271.

CARR A, SAMARAS K, BURTON S, LAW M, FREUND J, CHISHOLM DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. **AIDS**. 1998; 12 (7):F51–F58.

CHI X, ZHOU J, SHI P, LIU C. Analysis Methods of Short-term Non-linear Heart Rate Variability and Their Application in Clinical Medicine. **Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.** 2016;33(1):193-200.

DEVOS D, KROUMOVA M, BORDET R, VODOUGNON H, GUIEU J D, LIBERSA C, DESTEE A. Heart Rate Variability and Pakinson`s Disease Severity. **J Neural Transm**. 2003; 110: 997-1011.

DRAGHICI AE, TAYLOR JA.The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. **J Physiol Anthropol.** 2016;35(1):22.

FREEMAN JV, DEWEY FE, HADLEY DM, MYERS J, FROELICHER VF. Autonomic Nervous System Interaction With the Cardiovascular System During Exercise. **Progress in Cardiovascular Diseases**. Vol. 48, No. 5 (March/April): 342-362,2006.

FRIGATI LJ, AMEYAN W, ALGODÃO MF, GREGSON CL, HOARE J, JAO J et al. Chronic comorbidities in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection in sub-Saharan Africa in the era of antiretroviral therapy. **Lancet Child Adolesc Health**. 2020; 4(9): 688-698.

FURULAND H, LINDE T, ENGLUND A, WIKSTRÖM B. Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. **J Nephrol.** 2008;21(1):45-52.

GHOSN J, TAIWO B, SEEDAT S, AUTRAN B, KATLAMA C. HIV. LANCETA. 2018; 392(10148): 685-697.

GODIJK NG , VOS AG, JONGEN VW , MORABA R , TEMPELMAN H, GROBBEE DE et al. Heart Rate Variability, HIV and the Risk of Cardiovascular Diseases in Rural South Africa. **Glob Heart**. 2020; 15(1): 2-9.

GODOY MF, TAKAKURA IT, CORREA PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. **Arq Ciênc Saúde.** 2005;12(4):167-71.

GONÇALVES AJ, BRAGA MVA, SANTANA PH, RESENDE LAPR, SILVA VJD, CORREIA D. Linear and non-linear analysis of heart rate variability in HIV-positive patients on two different antiretroviral therapy regimens. **BMC Infect Dis.** 2021; 21(1): 1-11.

HIGGINS JP. Nonlinear systems in medicine. **Yale J Biol Med**. 2002;75(5-6):247-60.

IDRIS NS, CHEUNG MM, GROBBEE DE, BURGNER D, KURNIATI N, UITERWALL CS. Cardiac Effects of Antiretroviral-Naïve versus Antiretroviral-Exposed HIV Infection in Children. **PLoS One**. 2016;11(1).

IMRAN M, WAHEED Y, GHAZAL A, ULLAH S, SAFI SZ, JAMAL M et al. Modern biotechnology-based therapeutic approaches against HIV infection. **Biomed Rep.** 2017; 7(6): 504-507.

IRIRA ME, PHILEMON RN, MMBAGA JY,1 KOMBA V, BARTLETT J, KINABO GD et al. Dyslipidemia in HIV-Infected Children and Adolescents on Antiretroviral Therapy Receiving Care at Kilimanjaro Christian Medical Centre in Tanzania: A Cross-Sectional Study. **Infectious diseases**. 2020; 13: 1-7.

JAVORKA M, TRUNKVALTEROVA Z, TONHAJZEROVA I, JAVORKOVA J, JAVORKA K, BAUMERT M. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. **Clin Neurophysiol.** 2008;119(5):1071-81.

JUCHEM GMV, LAZZAROTTO AR. Treinamento Físico na Síndrome Lipodistrófica: Revisão Sistemática. **Rev Bras Med Esporte**. 2010; 16(4): 310-313.

JUNQUEIRA LJ, Disfunção autonômica cardíaca. In: Porto CC. **Doenças do Coração - Tratamento e Reabilitação**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998. p. 306-311.

KAREMAKER JM, LIE KI. Heart rate variability: a telltale of health or disease. **European Heart Journal.** 2000; 21: 435–437.

KOETHE JR, LAGATHU C, LAKE JE, DOMINGO P, CALMY A, FALUTZ J. HIV and antiretroviral therapy-related fat alterations. **Nat Rev Dis Primers.** 2020; 6: 48 1-20.

LAZZARATTO AR, PEREIRA FB, HARTHMANN AA, BAZZO KO, VICENZI FL, SPRINZ E. Treinamento físico no risco de doença isquêmica cardíaca em sujeitos HIV/AIDS em uso de TARV. **Rev Bras Med Esporte**. 2014; 20(3): 233-236.

LIMA LRA, PETROSKI EL, MORENO YMF, SILVA DAS, TRINDADE EBMS, CARVALHO AP et al. Dyslipidemia, chronic inflammation, and subclinical atherosclerosis in children and adolescents infected with HIV: The PositHIVe Health Study. **PloS one**. 2018; 13(1): 1-17.

LOPES PF, OLIVEIRA MI, ANDRÉ SM, NASCIMENTO DL, SILVA CS, REBOUÇAS GM, FELIPE TR, FILHO NJ, MEDEIROS HJ. Clinical Applications of Heart Rate Variability. **Rev Neurocienc.** 2013;21(4):600-603.

LUNDY-EKMAN L. **Neurociência:** Fundamentos Para Reabilitação. 3ª ed. São Paulo: Elsevier, 2008.

MALPAS SC. Sympathetic Nervous System Overactivity and Its Role in the Development of Cardiovascular Disease. **Physiol Rev.** 90: 513–557,2010.

MARSICO F, VECCHIO AL, PAOLILLO S, D'ANDREA C, LÚCIA V, BRUZZESE E et al. Left Ventricular Function, Epicardial Adipose Tissue, and Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents With Vertical HIV Infection. **J Acquir Immune Defic Syndr.** 2019; 82(5): 462-467.

MCINTOSH, ROGER C. A meta-analysis of HIV and heart rate variability in the era of antiretroviral therapy. **Clinical autonomic research**. 2016; v. 26, n. 4, p. 287-294.

MIDDLETON N, DE VITO G. Cardiovascular autonomic control in endurance-trained and sedentary young

women. **Clin Physiol Funct Imaging.** 2005;25(2):83-9

MISULIS KE, HEAD TC. **Essentials of Clinical Neurophysiology**. 3rd ed. Burlington, Mass: Butterworth-Heinemann, 2003.

NAVARRO X. Physiology of the autonomic nervous system. **Rev Neurol.** 35(6):553-62,2002.

NISKANEN JP, TARVAINEN MP, RANTA-AHO PO, KARJALAINEN PA. Software for advanced HRV analysis. **Comput Methods Programs Biomed.** 2004;76(1):73-81.

NOVAIS LD, SAKABE DI, TAKAHASHI ACM, GONGORA H, TACIRO C, MARTINS LEB, OLIVEIRA L, SILVA E, GALLO L, CATAI AM. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. **Rev Bras Fisioter.** 2004;8(3):207-13.

OLASHORE AA, PARUK S, AKANNI OO, TOMITA A, CHILIZA B. Psychiatric Disorders in Adolescents Living with HIV and Association with Antiretroviral Therapy Adherence in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-analysis. **AIDS Behav.** 2021; 25(6):1711-1728.

OLSHANSKY B, SABBAH HN, HAUPTMAN PJ, COLUCCI WS. Parasympathetic Nervous System and Heart Failure : Pathophysiology and Potential Implications for Therapy. **Circulation**. 118:863-871,2008.

PADMAPRIYADARSINI C , SHET A, SRINIVASAN R, RAMACHANDRAN G , SANJEEVA GN , DEVI P et al. High Prevalence of Lipid Abnormalities and Insulin Resistance Among Antiretroviral Naïve HIV-infected Children in India. **Pediatr Infect Dis J.** 2018; 37(3): 253-257.

PANTONI CBF, REIS MS, MARTINS LEB, CATAI AM, COSTA D, BORGHI-SILVA A. Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica. **Rev. bras. Fisioter.** 2007; 11(1):35-4.

PARK DH, SHIN CJ, HONG SC, YU J, RYU SH, KIM EJ, et al. Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. **J Korean Med Sci.** 2008;23(2):226-31.

PEREIRA BS, COSTA MCO, AMARAL MTR, COSTA HS, SILVA CAL, SAMPAIO VS. Fatores associados à infecção pelo HIV/AIDS entre adolescentes e adultos jovens matriculados em Centro de Testagem e Aconselhamento no Estado da Bahia, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**. 2017; 19(3): 747-758.

REYSKENS KM, ESSOP MF. HIV protease inhibitors and onset of cardiovascular diseases: a central role for oxidative stress and dysregulation of the ubiquitin-proteasome system. **Biochim Biophys Acta.** 2014; 1842 (2): 256-268.

SÁ JCF, COSTA EC, SILVA E, AZEVEDO GD. Heart rate variability as a method of assessing theautonomic nervous system in polycystic ovary syndrome. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2013; 35(9):421-6.

SAINZ, T, ÁLVAREZ-FUENTE M, FERNÁNDEZ-JIMÉNEZ R, GONZÁLEZ-TOMÉ MI, DE JOSÉ MI, RAMOS JT et al. Cardiac Function in Vertically HIV-infected Children and Adolescents in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. **Pediatr Infect Dis J**. 2015;34(5): 125-131.

SILVA CS, DERESZ LF, CASTELLI GM, DORNELES GP, MIGNONI L, LAGO PD. Short-term aerobic training improves heart rate variability in men living with HIV: a pre-post pilot study. **HIV Res Clin Pract**. 2020; 21(4): 99-104.

SILVERTHORN DU. **Fisiologia humana**. Uma abordagem integrada. 2ª ed. Barueri (SP): Manole, 2003.

TADESSE BT, FOSTER BA, CHALA A, CHAKA TE, BIZUAYEHU T, AYALEW F et al. HIV and cART-Associated Dyslipidemia Among HIV-Infected Children. **Journal of clinical medicine.** 2019; 8(4): 1-12.

Task Force Of The European Society Of Cardiology And The North American Society Of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability standards of measurement physiological interpretation and clinical use. **Circulation**. 17(3):354-81,1996.

TAYLOR A. Autonomic control of cardiovascular function: clinical evaluation in health and disease. **J Clin Pharmacol.** 1994; 34; 363-74.

TODMAN D. Autonomic Nervous System.**Eur Neurol.** 60:215–216,2008.

Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. **Journal of the American College of Cardiology**. 54:1747-1762,2009.

TULPPO MP, MÄKIKALLIO TH, SEPPÄNEN T, LAUKKANEN RT, HUIKURI HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. **Am J Physiol** 1998; 274 (2Pt 2):H424-9.

VANDERLEI LCM, PASTRE CM, HOSHI RA, CARVALHO TD, GODOY MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Rev Bras Cir Cardiovasc** 2009; 24(2): 205-217.

VANDERLEI LCM, PASTRE CM, HOSHI RA, CARVALHO TD, GODOY MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. **Rev Bras Cir Cardiovasc** 2009; 24(2): 205-217.

VASILIKI VG, STAVROS D, DIMITRIOS S, OURANIA P, VASILIKI G, ATHANASIOS T, VARVARA A, IOANNIS V, CHARIS R, SERAFIM, N. Cardiopulmonary Rehabilitation Enhances Heart Rate Recovery in Patients With COPD. **Respiratory Care.** 2012;57(12).

VILLAROYA F, DOMINGO P, GIRALT M. Drug-inducec lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral therapy. **Biochim Biophys Acta**. 2010; 1801(3): 392-9.

WONGCHAROEN W, KHIENPRASIT K, PHROMMINTIKUL A, SUKONTHASARN A, CHATTIPAKORN N. Heart Rate Variability and Heart Rate Turbulence in HIV-Infected Patients Receiving Combination Antiretroviral Therapy. **Ann Noninvasive Electrocardiol.** 2013;18(5): 450-256.

ZAUGG M, SCHULZ C, WACKER J, SCHAUB MC. Sympatho-modulatory therapies in perioperative medicine. **Br J Anaesth.** 93(1):53-62,2004.

9

CARACTERIZAÇÃO MORFOLÓGICA E ELETROFISIOLÓGICA MULTIFOCAL DA RETINA DE PACIENTE COM TOXOPLASMOSE OCULAR

Lorrana Souza Azevedo
Márcio Augusto Moraes Alvarez
Alexandre Antônio Marques Rosa
Givago da Silva Souza

d.o.i.: 10.29327/5550905.1-9

Pascal
Editora

Introdução

A toxoplasmose ocular é uma doença infecciosa causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. Existem três formas evolutivas do parasita intracelular obrigatório que podem ser transmitidas para o homem, são elas: oocisto, taquizoíto e bradizoíto (MONTOYA; LIESENFELD, 2004). A transmissão pode ocorrer por meio da ingestão de carne crua ou mal cozida contaminada com bradizoítos, pelo contato direto com as fezes de felídeos contaminadas com oocistos ou através da transmissão materno-infantil na placenta, nos quais os taquizoítos são transferidos para o feto (JONES *et al*., 2001).

Os taquizoítos representam a forma de replicação rápida e estão presentes na fase aguda da doença (DUBEY, 2010). Por ser independentemente móvel e possuir uma estrutura polarizada, o parasita utiliza dessa estrutura dinâmica para invadir a célula hospedeira (FRENAL *et al*., 2017). Após a invasão do parasita, os taquizoítos percorrem vasos sanguíneos e linfáticos para alcançar órgãos-alvo (SILVEIRA *et al.,* 2015). No olho, o taquizoíto mantém-se latente no cisto sob comando da resposta imune do indivíduo. Dentro do evento de interconversão do ciclo assexuado e de ruptura, o taquizoíto é convertido à bradizoíto, e a resposta inflamatória é ativada (ROTHOVA, 1993; CHEN *et al*., 2016).

A retina é a região mais afetada na toxoplasmose ocular, mas outras áreas como a coróide, o vítreo e a câmara anterior também podem ser acometidos. A inflamação ativa provoca lesões que costumam retroceder dentro de alguns meses, permanecendo uma cicatriz. Pode ocorrer também a reativação adjacente à lesão cicatricial antiga, haja vista que os bradizoítos são cistos teciduais latentes que permanecem no organismo humano o resto da vida, uma vez que este tenha sido identificado como hospedeiro intermediário (PIERCE; D'AMICO, 1993). Estima-se que 1 a cada 400 pessoas têm retinocoroidite toxoplasmática, que pode estar ativa ou inativa (HOLLAND, 2003).

O diagnóstico da toxoplasmose ocular é baseado em achados clínicos, mediante a uma avaliação oftalmológica na fase de reativação ou no início da infecção. Todavia, diversas modalidades de imagens podem ser úteis para fornecer um diagnóstico preciso e desenvolver um plano de tratamento eficaz. A tomografia ocular de coerência óptica permite a avaliação de cortes teciduais da retina no ser humano, *in vivo,* incluindo boa visualização das microestruturas fotorreceptoras (WOJTKOWSKI *et al*., 2002; 2004).

A eletrorretinografia multifocal é um método de registro que testa, simultaneamente, a atividade elétrica de múltiplas áreas da retina (SUTTER; TRAN, 1992). É amplamente utilizado para fins clínicos, dentre eles, a avaliação da toxoplasmose ocular, pois fornece uma medida topográfica da atividade retiniana (ROBSON *et al*., 2018; HOOD *et al*., 2012) e identifica áreas de maior e menor atividade elétrica (SUTTER, 2001). Os estímulos utilizados para gerar os sinais de atividade elétrica são agrupamentos de 61 ou 103 hexágonos alinhados lado a lado (HOFFMANN *et al*., 2021) (Figura 1).

A intensidade luminosa de cada hexágono é separada em dois estados, claro (ligado) ou escuro (desligado). A mudança entre os dois estados ocorre rapidamente, sendo impulsionada por uma sequência binária pseudoaleatória, também chamada de sequência-m (SUTTER, 2001). As sequências-m são idênticas para os hexágonos diferentes, de modo a controlar a sequência temporal de mudança entre os dois estágios, claro e escuro, de cada hexágono, sendo considerado pseudoaleatória (SUTTER, 2001; HOOD, 2000).

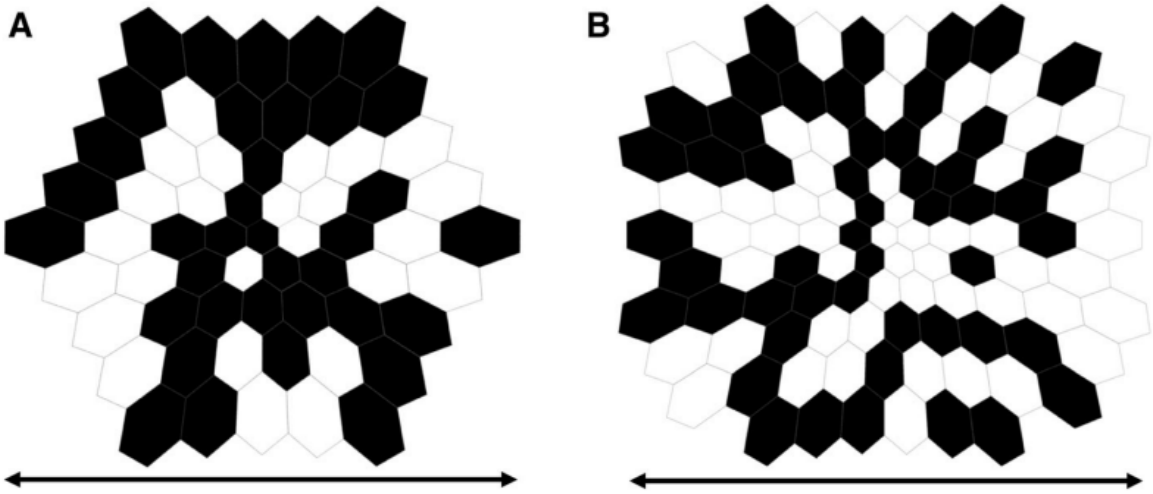


Figura 1. Estímulos frequentemente usados mostrando quadros hexagonais escalados para serem maiores com o aumento da excentricidade e contendo **(A).** 61 elementos ou **B.** 103 elementos. Para melhor percepção, são adicionados contornos hexagonais individuais. As setas representam a extensão horizontal da matriz de estímulo para gravações padrão de mfERG variando entre 40° e 50°.

A resposta de primeira ordem ou kernel de primeira ordem corresponde à extração de diversos sinais, advindos de cada um dos hexágonos que constituem o estímulo, associados ao evento de iluminação única. Para a extração do kernel de primeira ordem (K1), são adicionadas respostas que seguem o estímulo luminoso claro e subtraídas àquelas que seguem o estímulo luminoso escuro (HOFFMANN *et al*., 2021).

A exibição da matriz de rastreamento (Figura 2A) descreve o eletrorretinograma multifocal projetado de forma correspondente à localização no campo visual ou na retina. A projeção matricial pode ser visualizada conforme a excentricidade dos elementos de estímulos hexagonais correspondentes. Uma onda bifásica corresponde à forma de onda padrão do mfERG, que inicialmente apresenta uma negatividade seguida por uma positividade e uma negatividade, denominadas, respectivamente, de N1, P1 e N2 (HOFFMANN *et al*., 2021; SUTTER, 2001) (Figura 2C). Essa estrutura também pode ser compreendida como uma combinação da sobreposição de células do tipo cone – on e bipolares – off combinadas com contribuições menores de fotorreceptores de cone. Também é possível ter uma visão topográfica da força do sinal por unidade de área da retina por meio de um gráfico de densidade de resposta topográfica em 3D (HOOD, 2000; HOOD *et al*., 2008) (Figura 2B).

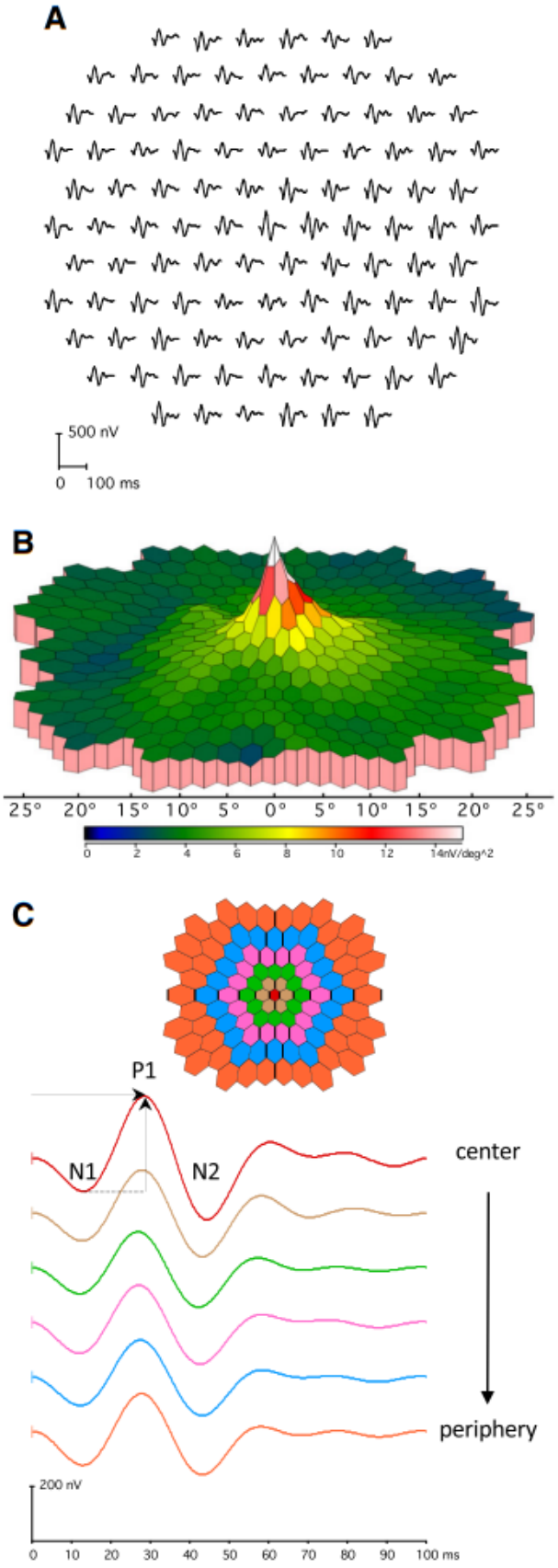


Figura 2. Demonstração de um registro obtido a partir da eletrorretinografia multifocal contendo 103 elementos. **(A)** Matriz de rastreamento de registro (campo de visão do olho esquerdo) da atividade elétrica de diferentes áreas da retina dispostas de maneira equidistante para melhor compreensão. **(B)** Gráfico de densidade de resposta topográfica em três dimensões. **(C).** Média das respostas dentro dos anéis. As respostas dos hexágonos são somadas e posteriormente divididas pelo número de hexágonos no anel. Definições de pico (N1, P1 e N2) são indicadas para a resposta da fóvea.

Objetivo

Avaliar a atividade elétrica das respostas eletrorretinográficas multifocais e caracterizar morfologicamente a retina de pacientes com toxoplasmose ocular que apresentaram perda da acuidade visual.

Metodologia

Estimulação visual

Para a realização da eletrorretinografia multifocal, utilizou-se o sistema VERIS Science v6.0.5d (Electro-Diagnostic Imaging, EDI, San Mateo, California, EUA) com estímulos de 103 hexágonos que cobriam, aproximadamente, 45° x 45° de campo visual para provocar as respostas eletrofisiológicas. Os elementos hexagonais foram apresentados em um micromonitor FMSII (EDI, San Mateo, California, EUA) a cores, com resolução temporal 60 Hz e resolução espacial 1280 x 1024 pixels, situado à frente do sujeito, com uma distância óptica adaptada segundo o foco apropriado para a realização do exame, sendo feito monocurlamente.

A dimensão dos estímulos hexagonais sucedeu-se em consonância com a excentricidade para nivelar a amplitude de resposta através do campo visual, de acordo recomendações internacionais (HOOD *et al*., 2008). O controle da intensidade luminosa para cada estímulo foi feito a partir de uma sequência binária pseudoaleatória com um ciclo completo de estimulação durando 4 min e 33 s, divididos em 8 segmentos cada qual com 34,13 s.

Registro

Foram aplicadas, nos olhos do paciente, duas gotas de cloridrato de proximetacaína 0,5% (Anestalcon, Alcon, São Paulo, São Paulo, Brasil), seguidas de duas gotas de tropicamida 1% (Mydriacil, Alcon, São Paulo, São Paulo, Brasil) e duas gotas de cloridrato de fenilefrina 10% (Fenilefrina, Allergan, Guarulhos, São Paulo, Brasil) antes da realização do exame para obtenção de anestesia local e midríase ocular. Para alcançar midríase de 6mm foram aguardados, aproximadamente, trinta (30) minutos até a iniciação do primeiro registro. Realizou-se limpeza da região pré-auricular e frontal do crânio com gel abrasivo (Nuprep; D. O. Weaver, Aurora, Columbia, EUA) com intuito de aperfeiçoar a condução elétrica entre o tecido e os eletródios. O eletródio de aterramento (Gold disc electrode; Grass Technologies, Quincy, West Warwick, Richmond, EUA) fora posicionado na região frontal do crânio, enquanto o eletródio de referência estava localizado na depressão cutânea pré-auricular sob o mesmo lado do olho a ser avaliado. Uma camada de pasta eletrolítica (Ten20; D. O. Weaver) foi aplicada na cúpula de ouro dos eletródios para melhorar a condutividade. Para o registro utilizou-se um eletródio Dowson-Trick-Litzkow (DTL) em contato com a córnea. A impedância do eletródio foi mantida abaixo de 2kΩ.

Análise dos componentes principais

Os componentes principais foram analisados com base na decomposição de distintos valores utilizando uma matriz de 103 x 193, correspondente aos 103 registros por 193 pontos de amostragem dos registros obtidos no intervalo 0-200 ms. A reconstrução dos registros do eletrorretinograma multifocal foi realizada com base no primeiro e segundo compo-

nentes principais, que constituem a maioria da variância dos dados. O arranjo dos registros com os dois primeiros componentes principais funciona como uma filtragem off-line do ruído do registro.

Apresentação do caso

Um homem de 36 anos com história pregressa de visão monocular por toxoplasmose desde 2012 procurou o Laboratório de Neurologia Tropical com recente acometimento de baixa acuidade visual no olho direito com duração de 40 meses. O paciente apresentava-se sistematicamente saudável e negou histórico recente de morbidades, mas relatava que por volta dos 24 anos foi exposto ao protozoário *Toxoplasma gondii* e que no ano subsequente apresentou uma lesão cicatricial de caráter evolutivo em olho esquerdo. Também referiu acompanhamento periódico para avaliação da lesão. No ano de 2015, a avaliação da acuidade visual fora de 20/20 no olho direito, sem melhora com correção, apresentando cegueira unilateral no olho esquerdo. Após 2 anos do diagnóstico, o paciente relatou uma piora súbita da visão, diagnosticado com uma recidiva da patologia. Em 2018, a acuidade visual sem correção era OD: 20/200 e OE: percepção luminosa, não havendo mudanças da acuidade visual com correção. Ao fundo de olho, o olho direito apresentava lesão foveal compatível com cicatriz pontual de toxoplasmose, de caráter irreversível, e o olho esquerdo apresentava cicatriz macular de coriorretinite extensa, sem atividade, de caráter irreversível. Ainda em 2018, realizou angiofluoresceinografia, que constatou presença de área de aspecto cicatricial na região macular do olho esquerdo, apresentando-se hipofluorescente com halo hiperfluorescente sem modificações nas fases tardias do exame. Na região macular do olho direito, observaram-se áreas de irregularidades de hiperfluorescência observadas nas fases iniciais e que não se modificaram no decorrer do exame, compatíveis com rarefação e atrofia do epitélio pigmentar da retina. Conclui-se que o paciente apresentava cegueira em olho esquerdo e cegueira lateral em olho direito. A provável causa foi a lesão cicatricial de coriorretinite extensa em olho esquerdo e puntiforme subfoveal em olho direito, com o quadro sendo considerado irreversível. O paciente foi afastado de suas atividades, pois não apresentava condições visuais de continuar a exercer sua função. Em 2019, o paciente foi submetido a uma nova avaliação da acuidade visual, que apresentou piora no olho direito (OD:20/400), mantendo-se o olho esquerdo apenas com percepção luminosa.

Resultados

O paciente LJA foi submetido à Eletrorretinografia multifocal (mferg), seguindo os padrões descritos pela Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica da Visão. Com a leitura dos dados foi possível identificar que o olho direito apresentou uma diminuição das respostas (componente N1 e P1) na região macular central da retina indicando uma diminuição funcional e preservação da região macular parafoveal, enquanto no olho esquerdo é possível verificar uma ausência de respostas confiáveis em toda a área retiniana avaliada como demonstra a Figura 3.

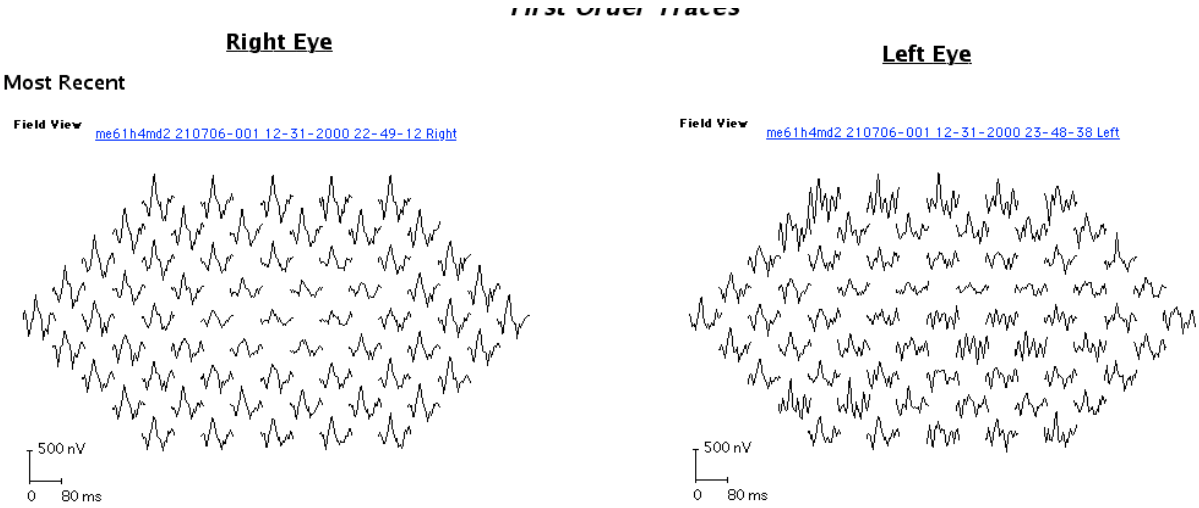


Figura 3. Eletrorretinograma multifocal do paciente. O olho direito apresenta uma diminuição funcional na região mais central da retina, enquanto o olho esquerdo teve uma ausência de respostas confiáveis em toda a área retiniana avaliada.

A tomografia de coerência óptica de ambos os olhos apresentou sequela de uveíte posterior. Tanto no olho direito quanto no olho esquerdo, a cavidade vítrea mostra-se sem refletividade e a interface vítreo retiniana macular com ausência de tração vítreo-retiniana. A espessura da retina neuro-sensorial macular apresenta-se com afinamento central, sendo possível identificar alteração na depressão foveal. O complexo EPR-coriocapilar expõe irregularidade central e a neovascularização coroidal está ausente. A vascularização retiniana superficial e profunda está normal nos dois olhos.

O laudo da retinografia mostra, em ambos os olhos, a região macular com placa de corioretinite atrófica. Quanto à vascularização, vasos de tortuosidade e calibre dentro da normalidade e ausência de microhemorragias e microaneurismas. O nervo óptico apresenta disco óptico de bordas bem definidas, normocorado, com escavação papilar fisiológica e região peridiscal sem alterações.

Figura 4. Retinografia do olho esquerdo.

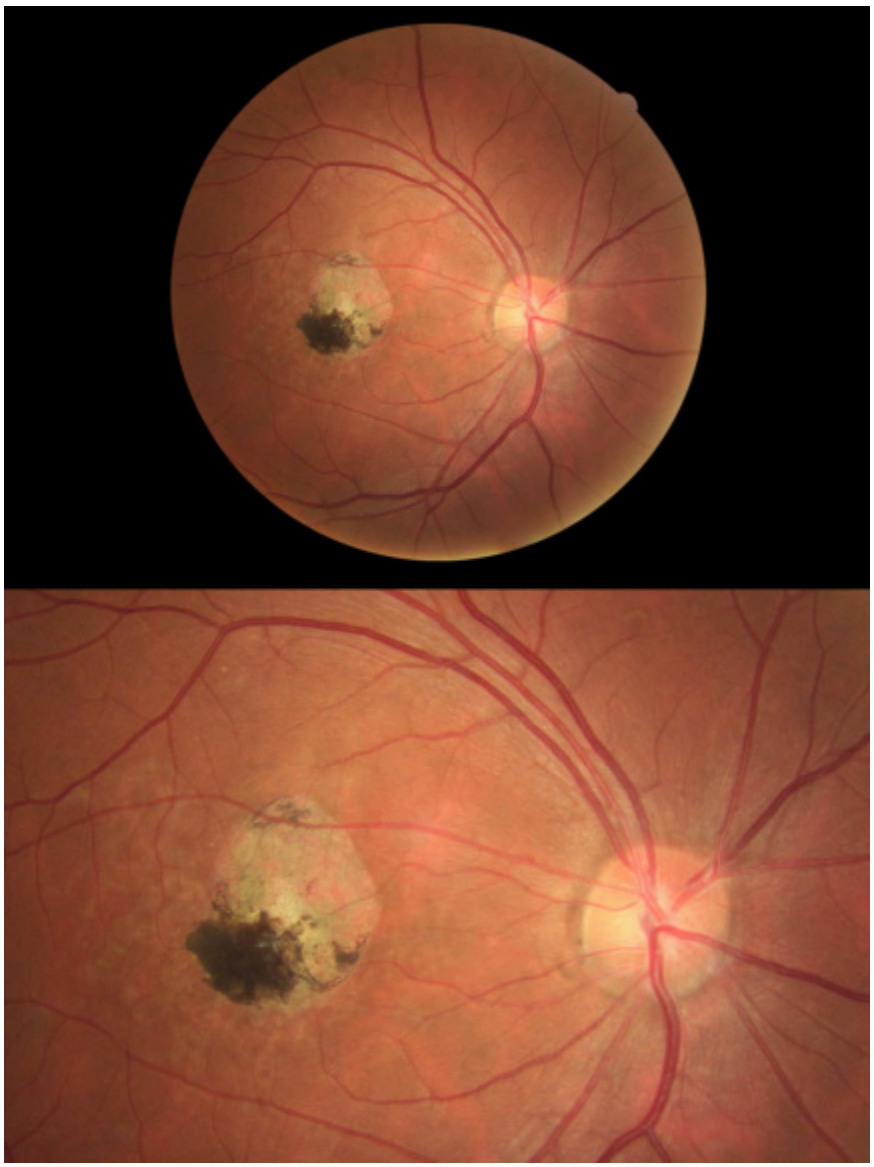


Figura 5. Retinografia do olho direito.

Discussão

O diagnóstico de Toxoplasmose ocular é fundamentado principalmente nos achados clínicos característicos da patologia, geralmente se apresentando na forma de uma retinocoroidite necrosante focal, podendo estar associada a uveíte anterior ou vasculite, cicatriz retinocoroidiana e inflamação moderada ou grave no vítreo (GREIGERT *et al*., 2020). A tomografia de coerência óptica (OCT) é um exame de imagem não invasivo que produz imagens transversais de alta resolução da retina e suas camadas. Com o advento da Tomografia de coerência óptica de domínio espectral (SD- OCT), se tornou possível a obtenção de imagens com maior resolução, maior velocidade de varredura, área de amostragem mais ampla e um melhor registro das imagens retinianas (SINGH; CHEE, 2009). Com a OCT em casos de toxoplasmose ocular, temos achados característicos, sendo espessamento hialóide posterior, descolamento da retina sobre a lesão e o aumento da refletividade intrarretiniana que corresponde à topografia da lesão com sombra do tecido coróide subjacente. No presente estudo relatamos um caso de Toxoplasmose ocular bilateral com formação de placa por corioretinite atrófica, na OCT ainda se apresentam outros achados como a diminuição no espessamento retiniano na região macular, sendo possível reconhecer al-

terações na fóvea e irregularidades centrais no Epitélio Pigmentar da Retina. Com a OCT também foi possível identificar que a câmara vítrea apresenta- se sem aumento de refletividade, ausência de tração vítreo-retiniana, preservação da vascularização superficial e profunda e nervo óptico com características fisiológicas e sem alterações patológicas na escavação papilar bilateral. Em paralelo aos achados dos exames imagino lógicos, foi possível verificar alterações nos componentes N1 e P1 do olho direito na região central da mácula e ausência de respostas confiáveis em olho esquerdo em toda a área retiniana avaliada na Eletrorretinografia multifocal, caracterizando uma diminuição funcional retiniana. A utilização de métodos de imagem e de testes eletrofisiológicos não invasivos é um caminho para diferenciar a toxoplasmose ocular de outras doenças que acometem a retina. Além do que, acabam por auxiliar o seguimento e a avaliação da progressão da doença nos pacientes ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS

CHEN KC, JUNG JJ, ENGELBERT M. Single acquisition of the vitreous, retina and choroid with swept-source optical coherence tomography in acute toxoplasmosis. **Retin Cases Brief Rep.** 2016;10:217–20.

DUBEY, J.P., 2010. **Toxoplasmosis of Animals and Humans**, second ed. CRC Press [Taylor & Francis Group], Boca Raton, FL.

FRENAL, K., DUBREMETZ, J.F., LEBRUN, M., SOLDATI-FAVRE, D., 2017. Gliding motility powers invasion and egress in Apicomplexa. **Nat. Rev. Microbiol.** 15, 645–660.

GREIGERT V, BITTICH-FAHMI F, PFAFF AW (2020) Pathophysiology of ocular toxoplasmosis: Facts and open questions. **PLOS Neglected Tropical Diseases** 14(12): e0008905.https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008905

HOFFMANN MB, BACH M, KONDO M, LI S, WALKER S, HOLOPIGIAN K, VISWANATHAN S, ROBSON AG. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2021 update). **Doc Ophthalmol.** 2021 Feb;142(1):5-16. doi: 10.1007/s10633-020-09812-w. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492495; PMCID: PMC7906932.

HOLLAND, G.N., 2003. Ocular toxoplasmosis: a global reassessment. Part I: epidemiology and course of disease. **Am. J. Ophthalmol.** 136, 973–988.

HOOD DC, BACH M, BRIGELL M et al (2012) ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). **Doc Ophthalmol** 124:1–13. https://doi.org/10. 1007/s10633-011-9296-8

HOOD DC. Assessing retinal function with the multifocal technique. **Prog Ret Eye Res.** 2000,19:607 – 46.

HOOD, D C, BACH M, BRIGELL M, KEATING D, KONDO M, LYONS JS, PALMOWSKIWOLFE AM. ISCEV Guidelines for clinical multifocal eletroretinography (2007 edition). **Doc Ophthalmol.** 2008,116: 1 – 11

JONES JL, KRUSZON-MORAN D, WILSON M, MCQUILLAN G, NAVIN T, MCAULEY JB. Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors. **Am J Epidemiol.** 2001;154:357–65.

M. SINGH, C.K.L. CHEE, Spectral domain optical coherence tomography imaging of retinal diseases in Singapore, **Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina** 40 (3) (1 mai 2009) 336–341.

MONTOYA, J.G., LIESENFELD, O., 2004. Toxoplasmosis. **Lancet** 363, 1965–1976.

OREFICE JL, COSTA RA, OREFICE F, et al. Vitreoretinal morphology in active ocular toxoplasmosis: a prospective study by optical coherence tomography. **Br J Ophthalmol** 2007;91:773-80

PIERCE EA, D'AMICO DJ. Ocular toxoplasmosis: pathogenesis, diagnosis, and management. **Semin Ophthalmol.** 1993;8:40–52.

ROBSON AG, NILSSON J, LI S et al (2018) ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. **Doc Ophthalmol** 136:1–26. https://doi.org/10.1007/s10633-017-9621-y

ROTHOVA A. Ocular involvement in toxoplasmosis. **Br J Ophthalmol.** 1993; 77:371.

SILVEIRA, C., VALLOCHI, A.L., RODRIGUES DA SILVA, U., MUCCIOLI, C., HOLLAND, G.N., NUSSENBLATT, R.B., BELFORT, R., RIZZO, L.V., 2011. Toxoplasma gondii in the peripheral blood of patients with acute and chronic toxoplasmosis. **Br. J. Ophthalmol.** 95, 396–400.

SUTTER EE. Imaging visual function with the multifocal m-sequence technique. **Vision Res.** 2001,41:1241 – 55

SUTTER EE; TRAN, D. The field topography of ERG components in man-I. The photopic luminance response. **Vision Res.** 1992, 32:433 – 46.

WOJTKOWSKI M, BAJRASZEWSKI T, GORCZYNSKA I, TARGOWSKI P, KOWALCZYK A, WASILEWSKI W, RADZEWICZ C. Ophthalmic imaging by spectral optical coherence tomography. **Am J Ophthalmol.** 2004;138:412 –9.

WOJTKOWSKI M, LEITGEB R, KOWALCZYK A, BAJRASZEWSKI T, FERCHER AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. **J Biomed Opt.** 2002;7:457–63.

10

COVID-19 AGUDA E DE LONGA DURAÇÃO: A COMPLEXIDADE DA DISFUNÇÃO MUSCULAR

Camilla Costa Silva
Juarez Antônio Simões Quaresma
Luiz Fábio Magno Falcão

d.o.i.: 10.29327/5550905.1-10

Pascal
Editora

Introdução

A *coronovarirus disease* 2019 (COVID-19), uma doença causada por um novo coronavírus chamado de *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), espalhou-se rapidamente pelo mundo e logo foi designada como uma pandemia. O Brasil é um dos países mais afetados pela pandemia de COVID-19 e, da mesma forma, a região Amazônica se apresenta como localidade extremamente acometida e, além disso, a interação da doença com fatores ambientais específicos da região pode alterar o espectro clínico e prognóstico dos pacientes.

Está bem descrito na literatura que a COVID-19 afeta múltiplos sistemas e órgãos do corpo humano e assim, causa uma diversidade de sinais e sintomas. Dentre esses, mialgia, fraqueza muscular e fadiga são bastante relatados e rabdomiólise também foram descritas, evidenciando o acometimento do sistema musculoesquelético, por exemplo. Além disso, muitos pacientes recuperados têm desenvolvido a COVID-19 longa, com relatos da persistência dos sintomas musculares.

Nesse sentido, é provável o estabelecimento de uma disfunção muscular que se inicia na fase aguda e persistente na COVID-19 longa. Como resultado, a massa muscular diminui e um estado de fragilidade pode acontecer, ocasionando prejuízos na autonomia e funcionalidade nas atividades da vida diária do paciente com COVID-19 e COVID-19 longa.

Disfunção Muscular na Covid-19

O SARS-CoV-2 parece induzir mecanismos que prejudicam direta ou indiretamente o músculo esquelético (Figura 1). Dentre estes, a provável infecção da célula muscular, ocasionando dano tecidual e morte celular; o acometimento de sistemas como o respiratório (com dano alveolar difuso, hipoxemia e consequente danos ao metabolismo muscular), o sistema neurológico (doenças cerebrovasculares, neuropatias e miopatias) e o sistema renina-angiotensina (com diminuição da atividade da Enzima Conversora de Angiotensina 2 [ECA2], favorecendo a expressão de vias inflamatórias, atrofia muscular, e fibrose); lesões causadas pela tempestade de citocinas (podendo induzir miopatia e neuropatia periférica); e como os efeitos negativos da imobilidade (perda progressiva de massa muscular) e da hospitalização (danos por longos períodos de imobilização, ventilação mecânica, miopatias e neuropatias decorrentes do uso de drogas). Esses mecanismos podem levar à disfunção muscular, caracterizada por diminuição da síntese proteica e aumento da degradação de proteínas, aumento do estresse oxidativo, apoptose e disfunção mitocondrial.

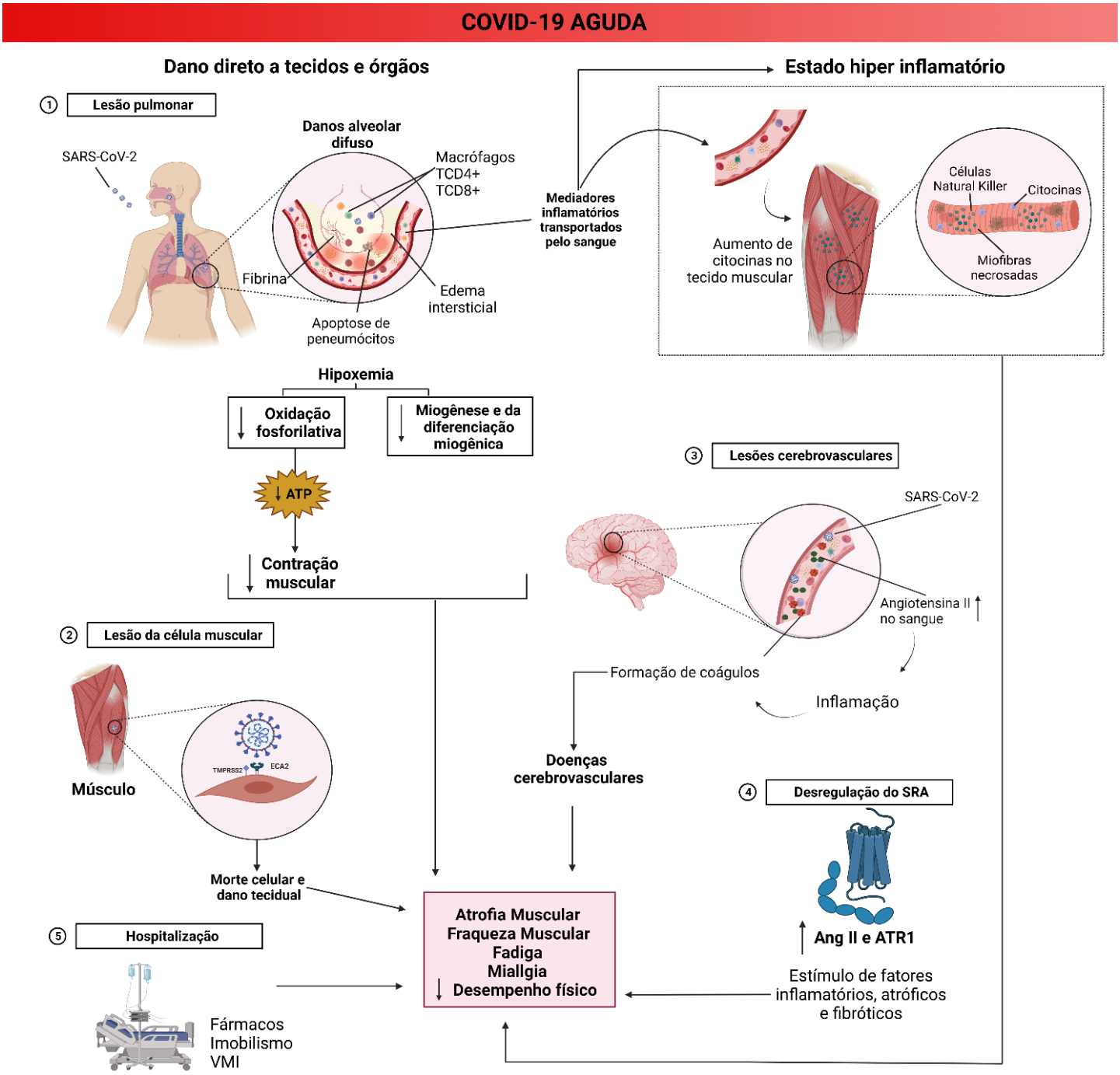


Figura 1. Patogênese da Disfunção Muscular na COVID-19. 1: A infecção de células pulmonares pelo SARS-CoV-2 causa uma resposta inflamatória local, dano alveolar difuso e hipoxemia, podendo interferir na miogênese e diferenciação miogênica e na produção de energia. Além disso, a exacerbação da inflamação nos pulmões aumenta a circulação de mediadores inflamatórios. No músculo, as citocinas inflamatórias intensificam a proteólise muscular e diminuem a síntese proteica; 2: SARS-CoV-2 infecta a célula muscular e usa maquinaria celular para replicação, resultando em morte celular e dano tecidual; 3: A infecção por SARS-CoV-2 de células endoteliais resulta em inflamação, hipercoagulação e vasoconstrição, levando a doenças cerebrovasculares; 4: A ligação do SARS-CoV-2 à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) regula negativamente a atividade da enzima, favorecendo a alta expressão da angiotensina II (Ang2) e seu receptor, o receptor de angiotensina tipo 1 (ATR1), favorecendo a atrofia muscular e fibrose; 5: A hospitalização por COVID-19 pode causar danos musculares devido ao uso de medicamentos e sedativos, além de ventilação mecânica e imobilidade. 1, 2, 3, 4 e 5 levam à disfunção muscular, caracterizada clinicamente por sintomas musculares. Fonte: Próprios autores, 2022. Essa imagem foi criada com Biorender.com

Infecção e lesão da célula muscular

A entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira é possibilitada pela ECA2 e potencializada pela serina protease 2 transmembranas (TMPRSS2). O tecido musculoesquelético expressa ECA2 e TMPRSS2 e, portanto, os músculos são suscetíveis à infecção e lesão direta pelo SARS-CoV-2. Provavelmente, uma vez ligado à ECA2, o vírus entra na célula muscular por endocitose. Dentro da célula, o maquinário celular seria utilizado pelo vírus para replicação, regulando negativamente as atividades celulares e assim induzindo a lesão e morte das células musculares.

Lesão pulmonar agravando o dano muscular

A resposta imunológica local nos pulmões resulta em dano alveolar difuso e consequente acúmulo de exsudato inflamatório, diminuindo a permeabilidade alvéolo-capilar, prejudicando as trocas gasosas e levando o paciente a um quadro de hipoxemia. A hipoxemia pode comprometer funções biológicas como o processo de geração de energia muscular, onde o oxigênio é requerido como receptor no terminal de elétrons da fosforilação oxidativa, resultando na diminuição de Adenosina trifosfato (ATP) disponível.

Dessa forma, a hipoxemia desencadeia uma reprogramação metabólica para regular as funções celulares, utilizando meios de produção menos eficientes para a geração de ATP, como a via da glicose anaeróbia (lactato). Nesse caso, o ATP disponível é insuficiente para a manutenção funções que demandam grande quantidade de energia, como a síntese de proteínas e contração muscular. Adicionalmente, a hipóxia reprime a Miogênese e a diferenciação miogênica, por meio da degradação de vários fatores regulatórios miogênicos básicos.

Lesão Neurológica agravando o dano muscular

A relação entre COVID-19 e complicações cerebrovasculares é bastante relatada e o Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVCi) parece ser o acometimento mais frequente. Sua associação etiológica com a COVID-19 é explicada pela ocorrência de coagulopatia devido à inflamação endotelial. Nesse caso, o vírus liga-se à ECA2 de células endoteliais, esgotando esses receptores e aumentado os níveis de angiotensina II no sangue, resultando em inflamação, levando à formação de coágulos e potencial AVCi.

O acometimento do sistema nervoso periférico é caracterizado por danos neurais, disfunção da junção neuromuscular, miopatia e polineuropatia. Isto porque a tempestade de citocinas causa desarranjo microvascular, alterações metabólicas e elétricas, atraindo células inflamatórias patogênicas ou mediando a neurotoxicidade e morte celular. Além disso, favorece condições de hipóxia, que diminui fatores de sobrevivência axonais ou aumento da permeabilidade vascular, causando edema vasogênico.

As lesões do sistema nervoso que podem ocorrer na fase aguda da COVID-19 têm potencial de gerar sequelas músculo esqueléticas na maioria dos pacientes, agravando sintomas musculares observados na COVID-19. Sobreviventes de AVCi, por exemplo, podem apresentar perda muscular grave, de até 24% no volume do músculo (Ryan et al., 2011). Enquanto pacientes que desenvolveram miopatias ou neuropatias, podem apresentar fraqueza muscular intensa por tempo indeterminado.

Desregulação do Sistema Renina Angiotensina (SRA)

A regulação negativa da expressão de ECA2, resultado da invasão do SARS-CoV-2 na célula hospedeira, induz uma forma solúvel da enzima no soro, diminuindo a atividade da ECA2. Esse processo pode aumentar a ativação do SRA clássico e diminuir o não clássico. A super ativação da via SRA clássica está associada a atrofia muscular e fibrose porque pode gerar uma cascata de eventos no tecido muscular, incluindo aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), degradação de proteínas e diminuição da síntese de proteínas, enquanto a diminuição do SRA não clássico acaba inibindo fatores protetores e de manutenção do tecido muscular, já que sua ativação está relacionado a efeitos antifibróticos e antiatróficos no músculo esquelético.

Estado hiper inflamatório e lesão muscular

Em alguns pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, ocorre uma resposta imune atípica e insuficiente, agravada pela fuga do vírus frente resposta imunológica, favorecendo o aumento da replicação viral e levando a uma exacerbação da inflamação, que resulta na produção de citocinas como Interleucina (IL)-2, IL-6, IL-10, TNF-α, que recrutam outras células imunes, principalmente monócitos e linfócitos T para o local da infecção. As células imunes ativadas expressam citocinas adicionais, ocasionando o recrutamento de novas células imunológicas, estabelecendo um ciclo pró-inflamatório (tempestade de citocinas), resultando em dano de múltiplos órgãos e tecidos, incluindo o tecido muscular.

O aumento patológico da IL-1β, da IL-6 e do TNF-α circulante está fortemente ligado a perda de massa muscular. A IL-1β e IL-6 podem induzir o aumento da atividade do fibroblasto muscular. IL-1β e TNF-α inibem a diferenciação e proliferação de células satélites, as células progenitoras envolvidas no crescimento da fibra muscular. Estudos *in vivo* (Lang *et al*., 2002; Cooney & Shumate, 2006) demonstram que a administração de IL-1β e TNF-α reduz significativamente a síntese das principais proteínas do músculo. O TNF-α parece interferir na contratilidade da musculatura esquelética, promovendo a fraqueza muscular. Estudos *in vitro* (Bhatnagar et al., 2010; Jackman *et al*., 2013) relataram que o TNF-α inibe a Miogênese e desregula o fator nuclear-kappa beta (NF-κβ), um fator-chave de transcrição na atrofia muscular esquelética. Sendo assim, a ação dessas citocinas inflamatórias pode impactar na diminuição da massa muscular e consequentemente, na força e resistência muscular (Reid *et al*., 2002).

Aschman *et al.* (2021) avaliaram tecidos musculares de pacientes que faleceram de COVID-19 grave e encontraram sinais de fibras musculares degeneradas e lesões indicativas de miosite que variavam em inflamação leve a grave. Observaram regulação significativa dos antígenos classe I e II do MHC em miofibras, indicando o envolvimento muscular na resposta imune contra o SARS-CoV-2. Células Natural Killer (NK) foram identificadas próximas às miofibras, sugerindo que elas participam da patogênese da miosite associada à COVID-19. Partículas virais não foram encontradas no tecido muscular, levando a crer que as consequências musculares da COVID-19 são imunomediadas.

Hospitalização e dano muscular

Muitos sobreviventes da COVID-19 experimentaram internação e imobilização prolongada em consequência do grave acometimento respiratório que demandam oxigenioterapia, ventilação mecânica invasiva (VMI) e utilização de fármacos.

A imobilização prolongada está associada à perda de massa muscular. Em 7 dias de repouso, até 5.5% do volume muscular pode ser perdido e, em 14 dias, é possível observar a redução da área transversal das fibras musculares, com preferência por fibras do tipo IIa e diminuição de células satélites. Pacientes admitidos em UTI apresentam desfechos musculares piores, com redução rápida e significativa de, em média, 18.5% no volume muscular até o sétimo dia de internação (Mayer *et al*., 2020).

Além disso, fármacos utilizados no tratamento da COVID-19, como os glicocorticoides (GCs), podem contribuir para apoptose de miócitos e prejudicar a síntese proteica e a Miogênese. A sedação profunda propicia a implementação da VMI, porém, resulta em imobilismo absoluto, o qual produz efeitos negativos sob a musculatura esquelética. Quando a sedação é insuficiente para garantir a VMI adequada, agentes de bloqueio neuromuscular (BNMs) são utilizados. No entanto, os BNMs bloqueiam o receptor de acetilcolina nicotínica na membrana celular muscular, interrompendo a transmissão de impulsos na junção neuromuscular. Assim, a persistência do bloqueio neuromuscular pode levar a paralisia prolongada, miopatia e fraqueza muscular generalizada.

Persistência da Disfunção Muscular na Covid-19 Longa

A COVID-19 longa é caracterizada pela persistência ou surgimento de novos sintomas que não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo, mesmo após 4 semanas da fase aguda da COVID-19 (Figura 2).

A disfunção muscular persistente pode estar relacionada a inflamação crônica induzida por resposta imunológica frente a persistência do SARS-CoV-2 no organismo dos sobreviventes. Essa ativação imune pode ocasionar o desenvolvimento de autoimunidade. O estudo de Seeβler *et al.* (2021) mostrou que vários sintomas foram associados com elevações dos títulos de anticorpos antinucleares, o que reforça o papel da autoimunidade como um potencial fator etiológico da lesão muscular na COVID-19 longa.

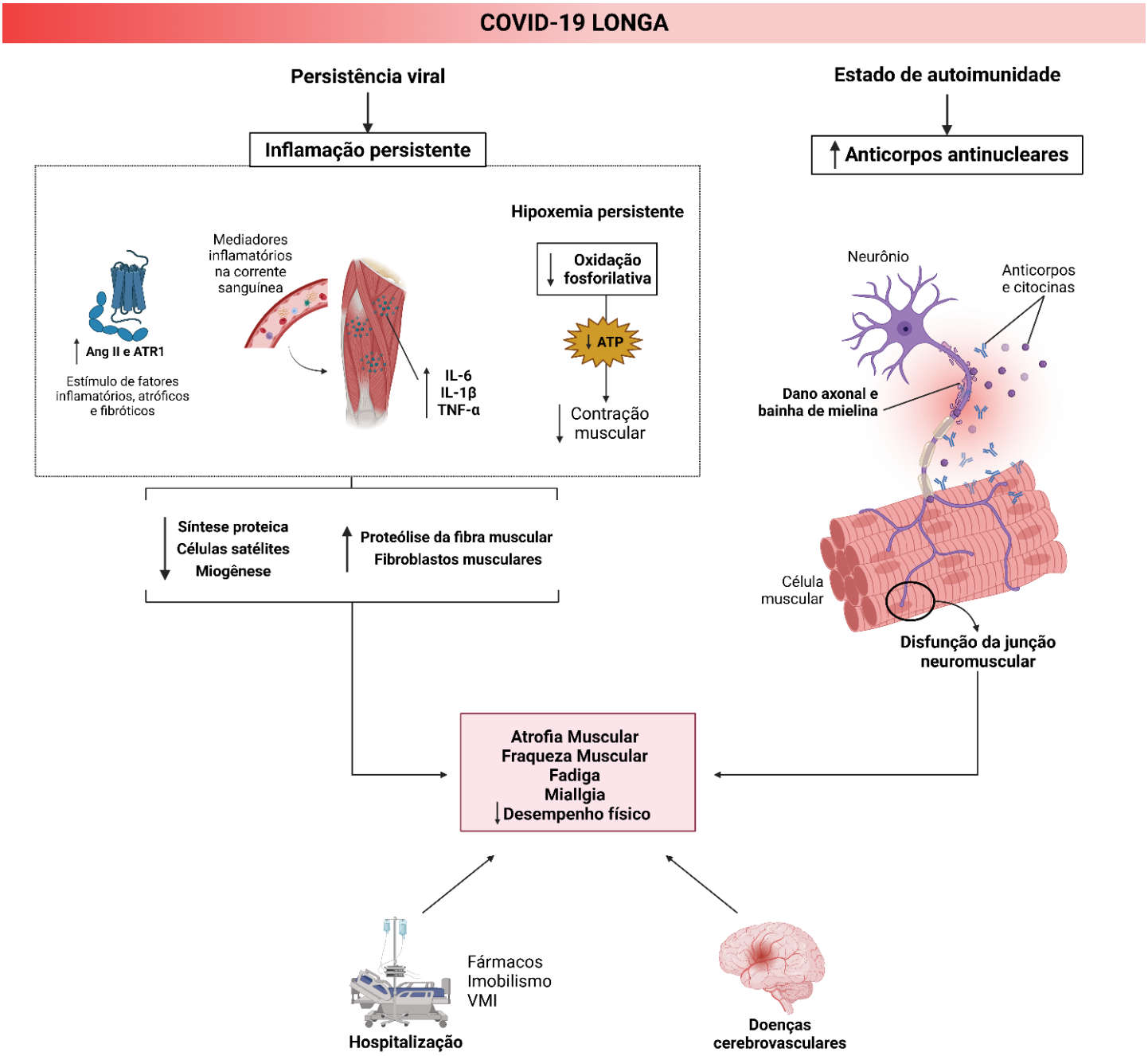


Figura 2. Patogênese da Disfunção Muscular na COVID-19 longa. A inflamação persistente favorece a manutenção da desregulação do Sistema Renina Angiotensina (SRA), de mediadores inflamatórios e da diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP), favorecendo a diminuição da síntese proteica, células satélites e Miogênese, enquanto aumentam a proteólise da fibra muscular e a produção de fibroblastos musculares. O estado de autoimunidade, aumenta a produção de anticorpos antinucleares, que atacam estruturas como axônios e a bainha de mielina, ocasionando alterações na junção neuromuscular. Além disso, os efeitos negativos da hospitalização e sequelas originadas de doenças cerebrovasculares agravam a disfunção muscular na COVID-19 longa. Fonte: Próprios autores, 2022. Essa imagem foi criada com Biorender.com

Sequelas musculares

O dano muscular, que começa na fase aguda da COVID-19 e parece se estender na COVID-19 longa, é evidenciado pelos relatos de sintomas musculares persistentes. A fadiga é a sequela mais recorrente, com prevalência entre 53% e 94.9%, podendo ser acompanhada de mialgia, fraqueza muscular e redução do desempenho físico.

A disfunção muscular decorre de múltiplos mecanismos e pode ocasionar alterações bioenergéticas, como prejuízos na atividade mitocondrial, e alterações estruturais, incluindo o declínio da massa muscular, que alteram o bom funcionamento corporal e estão associadas a perda de força e desempenho físico. Assim, a atrofia muscular é determinante para um estado de fragilidade, levando a perda de autonomia e funcionalidade no paciente com COVID-19 longa.

Nesse sentido, pacientes com COVID-19 Longa parecem desenvolver uma intolerância ao exercício físico, causada principalmente pela persistência de dispneia e fadiga. Assim como em doenças respiratórias crônicas, é provável que esses sintomas sejam decorrentes da interação complexa entre a limitação ventilatória, disfunção muscular esquelética e disfunção cardíaca.

Sabe-se que a ventilação pulmonar é diretamente afetada pela atividade dos músculos respiratórios. Dessa forma, a lesão muscular causada pela COVID-19 pode ser um fator importante na intolerância ao exercício encontrada na COVID-19 longa, uma vez que causa redução da massa muscular, diminuindo a força e resistência dos músculos respiratórios, prejudicando a movimentação do diafragma e em consequência, reduzindo a capacidade vital pulmonar, resultando na dificuldade de sustentar o trabalho respiratório. Logo, é provável que quando expostos aos esforços diários, os pacientes apresentem aumento da demanda ventilatória, o que os obriga a evitar tais atividades e assim, são acometidos por sedentarismo crônico, levando a piora da força muscular e capacidade aeróbica.

Covid-19 Epidêmica e sua Interação com Fatores Ambientais da Região Amazônica

O status de pandemia da COVID-19 vem sendo discutido e parece ser um consenso na comunidade científica que a infecção viral se tornará uma endemia. Dessa forma, fatores adicionais como os ambientais devem ser considerados, uma vez que podem influenciar no curso clínico e prognóstico da doença, bem como nas suas sequelas.

Na região amazônica, destaca-se que fatores ambientais e socioeconômicos podem impactar negativamente sobre as doenças infecciosas e estão relacionados ao agronegócio. O desmatamento e as queimadas modificam a estrutura e função do ecossistema, como a mudança de comportamento de vetores transmissores de doenças, além de contribuir para a contaminação da água, do ar, do solo e de alimentos. Essas alterações ambientais podem funcionar como agentes estressores sobre a população que irá conviver com a COVID-19 endêmica e a COVID-19 longa. Além disso, a região amazônica é conhecida por abrigar diversas doenças tropicais endêmicas e negligenciadas, como malária, dengue, Zika, Chikungunya, Febre Amarela, Doença de Chagas, Hanseníase, Tuberculose e outras, assim como incontáveis patógenos emergentes. A interação entre uma doença hiper inflamatória, como a COVID-19 e a COVID-19 longa, com outras doenças e agentes infecciosos, é um futuro desconhecido a se pensar.

Considerações Finais

As alterações musculares relacionadas a COVID-19 provavelmente são decorrentes de uma disfunção muscular, caracterizada principalmente pela redução na síntese de proteínas musculares, resultado do estado hiper inflamatório, hipoxemia, infecção da célula muscular e desregulação do SRA e agravadas pelo acometimento do sistema nervoso e pela hospitalização. Na COVID-19 longa, a disfunção muscular permanece e vem sendo explicada pela persistência viral, ocorrência de inflamação crônica e o desenvolvimento de autoimunidade, que podem impactar na manutenção de hipoxemia, lesão muscular imunomediada e desregulação do SRA.

Esses mecanismos patológicos podem induzir a atrofia muscular e estabelecer um estado de fragilidade, levando à perda de autonomia e funcionalidade nas atividades de vida diária em um paciente com COVID-19 e COVID-19 longa. Compreender a fisiopatologia da disfunção muscular certamente pode apoiar novos estudos e protocolos de manejo clínico nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

ACOSTA-AMPUDIA, Y. et al. Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-Coronavirus Disease 2019 Syndrome. **The Journal of Infectious Diseases**, 25 jan. 2022.

AHMED, H. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Rehabilitation Medicine**, p. 0, 2020.

AKBARIALIABAD, H. et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. **Infection**, 28 jul. 2021.

ALRUBAYE, R.; CHOUDHURY, H. Severe Rhabdomyolysis in a 35-Year-old Woman with COVID-19 due to SARS-CoV-2 Infection: A Case Report. American Journal of Case Reports, v. 21, 17 jul. 2020.

ARENTSON-LANTZ, E. J. et al. Fourteen days of bed rest induces a decline in satellite cell content and robust atrophy of skeletal muscle fibers in middle-aged adults. **Journal of Applied Physiology**, v. 120, n. 8, p. 965–975, 15 abr. 2016.

ARNOLD, D. T. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. **Thorax**, p. thoraxjnl-2020-216086, 3 dez. 2020.

ASCHMAN, T. et al. Association Between SARS-CoV-2 Infection and Immune-Mediated Myopathy in Patients Who Have Died. **JAMA Neurology**, v. 78, n. 8, p. 948, 1 ago. 2021.

BELLAN, M. et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 1, p. e2036142, 27 jan. 2021.

BEYDON, M. et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. Annals of the Rheumatic Diseases, p. ann-rheumdis-2020-217573, 23 abr. 2020.

BEYFUSS, K.; HOOD, D. A. A systematic review of p53 regulation of oxidative stress in skeletal muscle. **Redox Report**, v. 23, n. 1, p. 100–117, 1 jan. 2018.

BHATNAGAR, S. et al. Tumor Necrosis Factor-α Regulates Distinct Molecular Pathways and Gene Networks in Cultured Skeletal Muscle Cells. **PLoS ONE**, v. 5, n. 10, p. e13262, 12 out. 2010.

CABELLO-VERRUGIO, C. et al. Renin-Angiotensin System: An Old Player with Novel Functions in Skeletal Muscle. **Medicinal Research Reviews**, v. 35, n. 3, p. 437–463, 11 mar. 2015.

CABELLO-VERRUGIO, C.; CORDOVA, G.; DIEGO SALAS, J. Angiotensin II: Role in Skeletal Muscle Atrophy. Current Protein & Peptide Science, v. 13, n. 6, p. 560–569, 1 out. 2012.

CAMARGO-MARTÍNEZ, W. et al. Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 88, p. 219–225, jun. 2021.

CARFÌ, A.; BERNABEI, R.; LANDI, F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. **JAMA**, v. 324, n. 6, p. 603–605, 9 jul. 2020.

CARSON, J. A.; BALTGALVIS, K. A. Interleukin 6 as a Key Regulator of Muscle Mass during Cachexia. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 38, n. 4, p. 168–176, out. 2010.

CHAN, J. F.-W. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 221–236, 1 jan. 2020.

CODEÇO, C. T. et al. Epidemiology, Biodiversity, and Technological Trajectories in the Brazilian Amazon: From Malaria to COVID-19. **Frontiers in Public Health**, v. 9, 13 jul. 2021.

COONEY RNR; SHUMATE M. The Inhibitory Effects of Interleukin-1 on Growth Hormone Action During Catabolic Illness. **Vitam Horm**. 74: 317-340, 2006.

DI CARLO, A. et al. Hypoxia Inhibits Myogenic Differentiation through Accelerated MyoD Degradation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 16, p. 16332–16338, abr. 2004.

DIRKS-NAYLOR, A. J.; GRIFFITHS, C. L. Glucocorticoid-induced apoptosis and cellular mechanisms of myopathy. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 117, n. 1-3, p. 1–7, out. 2009.

DISSER, N. P. et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. Journal of Bone and Joint Surgery, v. Publish Ahead of Print, 21 maio 2020.

FALCÃO, L. F. et al. The complexity of respiratory disease associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: From immunopathogenesis to respiratory therapy. **Reviews in Medical Virology**, v. 31, n. 2, 24 set. 2020.

FENG, X. et al. How deregulation, drought and increasing fire impact Amazonian biodiversity. **Nature**, v. 597, n. 7877, p. 516–521, 1 set. 2021.

FERRANDI, P. J.; ALWAY, S. E.; MOHAMED, J. S. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. **Journal of Applied Physiology**, v. 129, n. 4, p. 864–867, 1 out. 2020.

FRAIMAN, P. et al. COVID-19 and Cerebrovascular Diseases: A Systematic Review and Perspectives for Stroke Management. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 5 nov. 2020.

FRANCESCHI, C. et al. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 10, p. 576–590, 25 jul. 2018.

FRANTZ, E. D. et al. Modulation of the renin–angiotensin system in white adipose tissue and skeletal muscle: focus on exercise training. **Clinical Science**, v. 132, n. 14, p. 1487–1507, 23 jul. 2018.

GABER, T. Hypoxia inducible factor (HIF) in rheumatology: low O2! See what HIF can do! **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, n. 7, p. 971–980, 1 jul. 2005.

GAEBLER, C. et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. **Nature**, 18 jan. 2021.

GARRIGUES, E. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. **Journal of Infection**, ago. 2020.

GOËRTZ, Y. M. J. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? **ERJ Open Research**, v. 6, n. 4, 1 out. 2020.

GONZALEZ, A. et al. SARS-CoV-2/Renin–Angiotensin System: Deciphering the Clues for a Couple with Potentially Harmful Effects on Skeletal Muscle. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 21, p. 7904, 24 out. 2020.

GUPTA, A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature Medicine**, v. 26, n. 7, p. 1017–1032, jul. 2020.

GUPTA, Y.; GUPTA, A. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 5, p. 913, 2013.

HALPIN, S. J. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. **Journal of Medical Virology**, 17 ago. 2020.

HARDIN, B. J. et al. TNF-α acts via TNFR1 and muscle-derived oxidants to depress myofibrillar force in murine skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 104, n. 3, p. 694–699, mar. 2008.

HASAN, L. K. et al. Effects of COVID-19 on the Musculoskeletal System: Clinician's Guide. **Orthopedic Research and Reviews**, v. 13, p. 141–150, 21 set. 2021.

HOSKING, M. P.; LANE, T. E. The Role of Chemokines during Viral Infection of the CNS. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 7, p. e1000937, 29 jul. 2010.

HUANG, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **The Lancet**, v. 0, n. 0, 8 jan. 2021.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 24 jan. 2020.

INGRAHAM, N. E. et al. Understanding the Renin-Angiotensin-Aldosterone-SARS-CoV-Axis: A Comprehensive Review. **European Respiratory Journal**, 1 jan. 2020.

JACKMAN, R. W. et al. Nuclear factor-κB signalling and transcriptional regulation in skeletal muscle atrophy. **Experimental Physiology**, v. 98, n. 1, p. 19–24, 30 ago. 2012.

JIN, M.; TONG, Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 7, jul. 2020.

KILROE, S. P. et al. Short-term muscle disuse induces a rapid and sustained decline in daily myofibrillar protein synthesis rates. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 318, n. 2, p. E117–E130, 1 fev. 2020.

KIRWAN, R. et al. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. **GeroScience**, 1 out. 2020.

KRESS, J. P. Sedation and Mobility. **Critical Care Clinics**, v. 29, n. 1, p. 67–75, jan. 2013.

LANG, C. H. et al. TNF-α impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 282, n. 2, p. E336–E347, 1 fev. 2002.

LEDOWSKI, T. et al. Effects of muscle relaxants on ischaemia damage in skeletal muscle. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 11 abr. 2018.

LI, G. et al. Coronavirus infections and immune responses. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 4, p. 424–432, 7 fev. 2020.

MADIA, F. et al. Acute myopathic quadriplegia in patients with COVID-19 in the intensive care unit. **Neurology**, v. 95, n. 11, p. 492–494, 15 set. 2020.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, 10 abr. 2020.

MARZETTI, E. et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: From signaling pathways to clinical trials. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 45, n. 10, p. 2288–2301, out. 2013.

MAYER, K. P. et al. Acute skeletal muscle wasting and dysfunction predict physical disability at hospital discharge in patients with critical illness. **Critical Care**, v. 24, n. 1, 4 nov. 2020.

MOTTA-SANTOS, D. et al. Effects of ACE2 deficiency on physical performance and physiological adaptations of cardiac and skeletal muscle to exercise. **Hypertension Research**, v. 39, n. 7, p. 506–512, 7 abr. 2016.

OWEN, A. M. et al. Chronic muscle weakness and mitochondrial dysfunction in the absence of sustained atrophy in a preclinical sepsis model. **eLife**, v. 8, 3 dez. 2019.

OXLEY, T. J. et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 20, p. e60, 14 maio 2020.

PAPAZIAN, L. et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 12, p. 1107–1116, 16 set. 2010.

PIOTROWICZ, K. et al. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. **Aging Clinical and Experimental Research**, 30 jul. 2021.

RATNOVSKY, A.; ELAD, D.; HALPERN, P. Mechanics of respiratory muscles. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 163, n. 1-3, p. 82–89, nov. 2008.

REID, M. B.; LÄNNERGREN, J.; WESTERBLAD, H. Respiratory and Limb Muscle Weakness Induced by Tumor Necrosis Factor-α. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 4, p. 479–484, 15 ago. 2002.

RYAN, A. S. et al. Skeletal Muscle Hypertrophy and Muscle Myostatin Reduction After Resistive Training in Stroke Survivors. Stroke, v. 42, n. 2, p. 416–420, fev. 2011.

SANTILLI, V. Clinical definition of sarcopenia. **Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism**, v. 11, n. 3, 2014.

SEEßLE, J. et al. Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. **Cli-**

nical Infectious Diseases, 5 jul. 2021.

SHAH, S. et al. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. **Rheumatology International**, 14 jul. 2020.

SILVA, C. C. et al. Muscle dysfunction in the long coronavirus disease 2019 syndrome: Pathogenesis and clinical approach. **Reviews in Medical Virology**, 13 abr. 2022.

SILVA, R. DA et al. Long COVID-19 as an Emerging Disease and its Possible Interactions with Environmental Factors in the Amazon. **SSRN Electronic Journal**, 2022.

SUN, P. et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence. Journal of Medical Virology, v. 92, n. 6, 25 fev. 2020.

TAY, M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 1–12, 28 abr. 2020.

TIAN, S. et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. **Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer**, v. 15, n. 5, p. 700–704, 1 maio 2020.

TOWNSEND, L. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. **PLOS ONE**, v. 15, n. 11, p. e0240784, 9 nov. 2020.

TRAN, T. T.; BEUTLER, S. S.; URMAN, R. D. Moderate and deep sedation training and pharmacology for nonanesthesiologists. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 32, n. 4, p. 457–463, ago. 2019.

TREJO-GABRIEL-GALÁN, J. M. Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19. **Neurología**, v. 35, n. 5, p. 318–322, jun. 2020.

VANDERVEEN, B. N. et al. The regulation of skeletal muscle fatigability and mitochondrial function by chronically elevated interleukin-6. **Experimental Physiology**, v. 104, n. 3, p. 385–397, 15 jan. 2019.

WANG, C. et al. Hypoxia Inhibits Myogenic Differentiation through p53 Protein-dependent Induction of Bhlhe40 Protein. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, n. 50, p. 29707–29716, dez. 2015.

WANG, Q. et al. Altered glucose metabolism and cell function in keloid fibroblasts under hypoxia. **Redox Biology**, v. 38, p. 101815, jan. 2021.

WANG, X. et al. Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: a prospective cohort study. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 113, n. 9, p. 657–665, 22 maio 2020.

WIJERATNE, T. et al. COVID-19 Pathophysiology Predicts That Ischemic Stroke Occurrence Is an Expectation, Not an Exception—A Systematic Review. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 28 jan. 2021.

WONCA Working Party on the Environment, Rio Grande do Sul Telehealth Center (TelessaúdeRS-UFRGS), Caminade C, George L, organizers. Planetary Health for Primary Care: module 4: Climate-sensitive infectious diseases. Porto Alegre: Telessaúde RSUFRGS; 2021

WU, Y. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 87, p. 18-22, 30 mar. 2020.

XU, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 0, n. 0, 18 fev. 2020.

YACHOU, Y. et al. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 10, p. 2657–2669, 28 jul. 2020.

YAN, Z.; YANG, M.; LAI, C.-L. Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans. **Biomedicines**, v. 9, n. 8, p. 966, 1 ago. 2021.

YONG, S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. **Infectious Diseases**, v. 53, n. 10, p. 1–18, 22 maio 2021.

YUN, Z.; LIN, Q.; GIACCIA, A. J. Adaptive Myogenesis under Hypoxia. **Molecular and Cellular Biology**, v. 25, n. 8, p. 3040–3055, 15 abr. 2005.

11

AVALIAÇÃO DAS DISFUNÇÕES OLFATIVAS EM PACIENTES DE COVID-19

Alna Carolina Mendes Paranhos
Ápio Ricardo Nazareth Dias
Gisele Vieria Hanneman Koury
Givago Silva Souza

d.o.i.: 10.29327/5550905.1-11

Pascal
Editora

Introdução

Apesar de ainda ser considerada uma doença negligenciada por quase todos os sistemas de saúde do mundo, as disfunções olfativas (DO) têm ganhado cada vez mais destaque nas últimas décadas mesmo antes da pandemia da COVID-19. Algumas evidências como o impacto negativo das DO na qualidade de vida, sua relação com o desencadeamento de transtornos de ansiedade e depressão, distúrbios alimentares, dificuldade em reconhecer perigo ambiental e mais recentemente, como um sinal prodrômico de doenças neurodegenerativas como Doença de Parkinson e Alzheimer impulsionaram este crescimento.

A DO induzida pela COVID-19 acelerou esta tendência, tanto em termos de aumento exponencial na prevalência de DO ao nível mundial, como em suas especificidades clínicas que a diferença das outras DO conhecidas, com destaque para a perda súbita olfato desacompanhada de sintomas de obstrução nasal, rinite ou sinusite como ocorre em outras DO pós-infecção viral.

Dentro deste contexto, o objetivo geral deste capítulo é sistematizar as melhores práticas avaliativas para o diagnóstico das DO em pacientes de COVID-19 e, consequentemente, favorecer uma maior acurácia diagnóstica e manejo destas disfunções nos serviços de saúde.

Anatomia e Fisiologia do Olfato

O olfato é o único dos sistemas sensoriais a levar informações diretamente ao córtex olfatório e sistema límbico, sem estabelecer sinapse prévia com outros centros subcorticais, como o tálamo. É o mais primitivo dos sentidos, tendo capacidade regenerativa.

As partículas odoríferas que estão no ambiente são inaladas e se dissolvem no muco que recobre as células do epitélio olfatório (EO), no teto da cavidade nasal. O EO é formado por três tipos de células. Há uma camada de células olfatórias, que são neurônios com cílios imersos no muco produzido pelas glândulas de Bowman e que recobre o epitélio, onde se ligam os odorantes aéreos, estimulando o processo de transdução. Após estimulados, esta informação é enviada através de seus axônios não mielinizados, que formam o nervo olfatório, através da lâmina cribiforme da base anterior do crânio, para o bulbo olfatório. As células de sustentação, segundo componente do EO, se assemelham às células da glia e auxiliam na produção de muco, que contém mucopolissacarídeos, anticorpos e enzimas, tendo uma função protetora contra vírus e bactérias. As células basais originam novas células olfatórias. As células olfatórias têm um ciclo de vida de quatro a oito semanas, substituídas periodicamente ao longo da vida.

Após entrar no bulbo olfatório, os axônios olfativos fazem sinapse com neurônios olfativos de segunda ordem, dentro dos glomérulos olfativos. Os neurônios de segunda ordem enviam axônios pelo trato olfatório. Este se dirige posteriormente à superfície basal do lobo frontal, formando a estria olfatória, que, sem fazer sinapse ao nível de tálamo, termina ipsilateralmente no córtex olfatório primário, na região inferior do córtex temporal e no giro para hipocampal. Além destas regiões, fibras se dirigem para o núcleo olfatório anterior, tubérculo olfatório, amígdala e áreas corticais próximas, permitindo a percepção olfatória primária e sua associação com memórias e comportamentos.

Disfunção Olfativa em Pacientes com Covid-19

A Hiposmia, capacidade reduzida de perceber odores, e a Anosmia, perda completa da função olfativa, são distúrbios olfativos com grande impacto na saúde e segurança nutricional. Estima-se que 20% da população mundial é afetada por déficits olfativos, com maior prevalência nas idades mais avançadas.

Várias etiologias estão associadas à DO, incluindo infecção do trato respiratório superior (ITRS), doença nasal/sinusal (7%–56%), traumatismo craniano (8%–20%), exposição tóxica (2%–6%) e anosmia congênita (0%–4%). No caso da DO em pacientes de COVID-19, estudos relataram uma prevalência variando de 5,14% a 98,33%. Acredita-se que a grande variabilidade de taxas de prevalência se dá pela própria característica global da pandemia, como também devido a diferenças locais na ênfase dada à DO, tipo de estudo e métodos de avaliação. Estudos que utilizaram avaliações objetivas do olfato diagnosticaram até 3 vezes mais casos de DO induzida por COVID-19 do que aqueles que utilizaram testes subjetivos.

Quanto ao perfil clínico e epidemiológico, dados apontam que mulheres, adultos jovens na faixa etária entre 30 – 50 anos e com quadros leves a moderados da COVID-19 têm maior risco de desenvolver a DO, inclusive, em sua forma crônica. Já as comorbidades mais frequentes nesta população são obesidade, hipertensão, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares. Fatores genéticos também aparentam ter um papel importante, e ajudam a explicar diferenças regionais e étnicas encontradas em alguns estudos, como, por exemplo, a maior ocorrência de DO entre os caucasianos em comparação aos asiáticos e afro-americanos.

A perda súbita de olfato sem outros sintomas respiratórios associados, como obstrução nasal, rinorréia, ou dor de garganta é mais preditiva de infecção por SARS-CoV-2 do que qualquer outro sintoma, incluindo febre, tosse, voz rouca ou falta de ar. Relatos de anosmia como primeiro sintoma da COVID-19 ou até mesmo como único sintoma durante todo o curso da doença chamaram atenção desde o início da pandemia, o que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a considerar um sintoma primário da doença.

Grande parte das DO pós-COVID-19 melhora espontaneamente após a infecção aguda. Foi observada resolução completa das queixas olfatórias em 48,7% dos pacientes avaliados, melhora na gravidade em 40,7% dos casos, com permanência das DO em somente 10,6% de sua amostra.

Apesar do bom prognóstico na maioria dos quadros de DO em pacientes de COVID-19, contatou-se que cerca 23% dos pacientes desenvolvem sua forma crônica, representando 21% daqueles diagnosticados com a chamada COVID Longa. Define-se como COVID Longa um conjunto de sintomas, sinais ou parâmetros laboratoriais anormais que persistem por mais de 4 semanas após o início da COVID-19. Estima-se que 80% dos pacientes de COVID Longa são acometidos por ao menos um sintoma, sendo a anosmia um dos mais prevalentes entre os que apresentam manifestações neurológicas, tendo uma correlação forte com o sintoma disgeusia (distorção do paladar transitória ou permanente).

Mecanismos Fisiopatológicos da DO na Covid-19

O vírus SARS-CoV-2 invade as células através da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) em conjunto com a proteína de superfície celular endotelial serina protease 2 transmembrana (TMPRSS2). Análises baseadas em sequenciamento de RNA mostraram expressão considerável de ACE2 e TMPRSS2 no EO, em especial, nas células de sustentação

olfativas e células das glândulas de Bowman. Estas células normalmente não são expostas à cavidade nasal e ao muco e, portanto, podem contrair o vírus apenas em circunstâncias especiais, como comprometimento da integridade do OE ou infecção secundária.

Danos às células das glândulas de Bowman causam uma interrupção na produção de muco nasal, necessária para a dissolução das partículas odoríferas, enquanto danos às células de sustentação resultam na supressão da remoção de produtos voláteis, interrupção da endocitose dos complexos proteicos que se ligam aos odorantes, desequilíbrio eletrolítico e hídrico e interrupção do fornecimento de glicose adicional aos cílios dos neurônios não olfativos. Além disso, a infecção das células de sustentação também gera uma perda dos cílios dos receptores olfativos, comprometendo a transmissão do estímulo odorífero e, assim, da capacidade detectar cheiros.

Devido estudo prévios demonstrarem lesões direta nos receptores dos neurônios olfatórios ou a inflamação dos nervos olfatórios por outros coronavírus, assim como neurotropismo através do nervo olfatório e/ ou bulbo olfatório causando lesão neuronal, estes mecanismos fisiopatológicos de lesão podem estar envolvidos nas lesões ocasionadas pelo SARS-CoV-2. Achados de ressonância magnética (RM) constataram uma correlação direta entre a diminuição tamanho do bulbo e uma menor atividade sensorial no EO. Essa redução da atividade epitelial olfativa é resultado do dano às células não neuronais, corroborando ainda mais essa hipótese. O restabelecimento da normosmia seria devido à rápida regeneração das células de sustentação a partir das células-tronco.

Avaliação da DO em Pacientes com Covid-19

Como todo processo avaliativo inicial, a avaliação de pacientes com queixas olfativas na COVID-19 deve começar com uma anamnese e avaliação clínica detalhadas, em especial do histórico médico prévio de comorbidades do paciente. Uma boa capacidade investigativa representa o primeiro estágio de um diagnóstico bem-sucedido, além de fornecer informações a respeito do prognóstico e direcionar as possibilidades terapêuticas. Apesar de muito frequente na COVID-19, a DO tem várias etiologias, que devem ser investigadas e progressivamente descartadas.

Por exemplo, relatos recentes de algum trauma ou quadro sugestivo de gripe tornam provável o diagnóstico de um distúrbio pós-traumático ou um distúrbio após uma ITRS. Por outro lado, se o paciente tem dificuldade em lembrar o momento exato em que o distúrbio começou e descreve flutuações olfativas, devem ser investigados distúrbios nasossinusais e/ou metabólicos. Um início gradual e dificuldades em recordar um evento desencadeante também podem sugerir um distúrbio idiopático relacionado à idade ou um distúrbio devido a uma doença neurodegenerativa.

Fatores externos como a ingestão de medicamentos que interfiram na função ou percepção olfativa também devem ser investigada, bem como procedimentos neurocirúrgicos ou exposições tóxicas em um ambiente de trabalho.

O uso de questionários de qualidade de vida relacionados à DO é interessante, pois permite avaliar o impacto da DO e sua melhora ou não no decorrer do tratamento, assim como a necessidade de aconselhamento e suporte psicológico para estes pacientes. Na literatura, temos o questionário dos Distúrbios Olfativos (Questionnaire of Olfactory Disorders- Negative Statements - Fr-sQOD), ainda sem validação no Brasil, e alguns itens do questionário Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) validado no Brasil.

O exame físico assim como os exames diagnósticos qualitativos e quantitativos sub-

sequentes são importantes tanto para o diagnóstico etiológico e tratamento quanto para o acompanhamento na recuperação nas DO. Alterações anatômicas permanentes ou transitórias, como desvios septais e/ ou alterações na mucosa nasal (sejam elas inflamatórias, infecciosas ou mesmo tumorais benignas e/ou malignas) devem ser diagnosticadas e tratadas, pois podem impedir a chegada dos odorantes no EO, assim como ocasionar complicações secundárias.

A endoscopia nasal, tanto com endoscópio flexível como com o rígido, permite melhor visualização das estruturais endonasais, assim como os exames de imagem (como a tomografia computadorizada de seios nasais e a RM de crânio) permitem identificar alterações e lesões nasosinusais e centrais, devendo ser utilizados somente quando embasados por suspeita clínica. Os estudos eletrofisiológicos (eletroencefalografia e eletro-olfatografia), que fornecem dados objetivos com estímulos odorantes controlados, assim como a ressonância magnética funcional, que avalia a atividade cortical relacionada ao olfato, estão sendo estudados, mas ainda não tem uso na rotina clínica.

A avaliação com testes psicofísicos olfativos é importante devido à baixa correlação entre a percepção subjetiva de DO e o desempenho nos testes psicofísicos. A escala visual analógica também pode ser utilizada para quantificação subjetiva inicial e comparativa no decorrer do tratamento, quando não for possível a avaliação objetiva com testes olfativos.

Testes de Olfato

Os testes olfativos mensuram e classificam as desordens do olfato quantitativamente. Estima-se que cerca de 200 testes psicofísicos já foram desenvolvidos com esta finalidade. Nos casos da DO induzida por COVID-19 os mais utilizados são o Sniffin' Sticks Test, Teste de Identificação de Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT), Olfatômetro Toyota e Takagi, Teste de Identificação de Olfato Transcultural, Teste do Centro de Pesquisa Clínica Chemossensorial de Connecticut (CCCRT).

De forma geral, os testes psicofísicos baseiam-se em três princípios: (1) Limiar de detecção de odor para um odorante estimulando apenas receptores olfativos (geralmente n-butanol ou 2-PEA [álcool 2-feniletílico]); (2) Identificação de odor (com ou sem a ajuda de uma lista de odores); (3) Discriminação de odor. A combinação destes varia segundo o teste utilizado.

Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)

O teste olfativo CCCRC elaborado por Cain e validado e adaptado para população brasileira por Fenólio é um teste econômico, simples e prático, podendo ser facilmente aplicado em ambientes clínicos. O procedimento inclui duas etapas, o teste de limiar de butanol (Figura 1A) e o teste de identificação de odor (Figura 1B). Ao final é possível classificar os pacientes como tendo Normosmia, Hiposmia Leve, Hiposmia Moderada, Hiposmia Severa ou Anosmia.

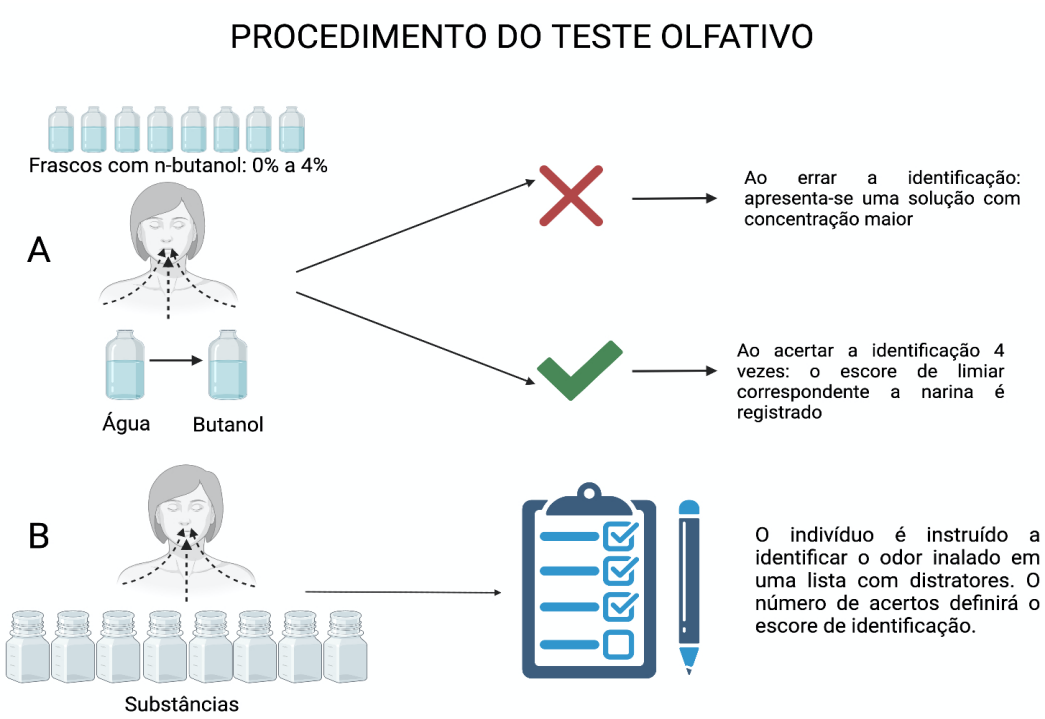


Figura 1. Procedimento de aplicação do Teste Olfativo CCCRC

Ilustração: autoras do capítulo

Figura 1A Teste do Limiar de Butanol: para cada tentativa, dois frascos de plástico são apresentados ao sujeito. Um contendo água e o outro uma das 7 diluições de butanol (4%, 1%, 0.4%, 0.1%, 0.05%, 0.01%, 0.005%). Os indivíduos são instruídos a ocluir uma narina e o examinador coloca o primeiro frasco imediatamente abaixo da outra narina. O segundo frasco é apresentado de maneira semelhante, e o sujeito deve escolher qual dos frascos contém algo além de água. Se a escolha estiver incorreta, a próxima concentração mais forte de butanol será apresentada com o frasco contendo apenas água. Figura 1B Teste de Identificação: oito odores domésticos comuns (café, canela, talco, paçoca, sabonete, chocolate, naftalina e Vick®) acondicionados em frascos opacos são apresentados separadamente. Os indivíduos então devem escolher a partir de uma lista impressa contendo os itens corretos e um número igual de itens distratores.

Tratamento da Disfunção Olfativa Pós-Covid

Quando ocorre a persistência após 2 semanas de alterações olfatórias, vários tratamentos são propostos, embasados na terapia que era até então efetuada para as DO relacionadas as infecções virais, visando a melhora olfatória e da qualidade de vida. Por ser uma doença nova, não há ainda uma intervenção padrão cientificamente comprovada com alta evidência de eficácia. Entre os tratamentos atualmente disponíveis, destacam-se o treinamento olfativo (TO) e o uso de medicamentos. No TO utiliza-se a estimulação com odores específicos de diversas categorias.

A regeneração e adaptação podem ocorrer no epitélio olfativo e em partes do bulbo olfatório, sendo que a estimulação odorífera recorrente melhora este processo. O TO é mais efetivo em indivíduos jovens e com DO severa do que em idosos e com DO leve (LIU et al., 2020). Na DO pós-infecciosa viral, geralmente ocorre redução do limiar e discriminação olfativa com permanência de identificação das categorias odoríferas. Estudos com TO pós-infeccioso prolongado mostraram melhora de 71% com DO pós-infecciosa quando

comparados aos que não realizaram treinamento (melhora espontânea somente em 37%). O uso de corticoesteróides combinados ao TO pode ser utilizado.

Os corticosteroides, na forma intranasal, como spray, gotas ou lavagem de alto volume, podem ser utilizados pensando no tratamento de causas condutivas por edema e inflamação mucosa. São utilizados sistemicamente por via oral quando causas condutivas não forem encontradas, para redução do processo inflamatório.

Na DO persistente pós-COVID temos vários ensaios clínicos em andamento. Em uma revisão sistemática, O'Byrne *et al*. encontraram somente um estudo terminado, com pequeno número de participantes, com uso por curto espaço de tempo (15 dias) e seguimento ao longo do tempo restrito (3 meses), investigando o uso de corticóide sistêmico associado a uma solução intranasal contendo corticóide intranasal, mucolíticos e descongestionantes, com melhora, porém qualidade muito baixa de evidência.

Outras propostas terapêuticas para DO pós-COVID, ainda sem estudos de qualidade de evidência, incluem o uso de vitaminas (A, B12 e D), minerais (zinco) e suplementos nutricionais, de uso oral ou intra nasal, antioxidantes (ácido alfa lipóico e ômega 3), derivados de xantinas e antagonistas do glutamato, ensaios com acupuntura. Os tratamentos antivirais, assim como o uso de anticorpos monoclonais para a COVID-19 e o uso de células-tronco, estão sendo avaliados quanto à melhora dos quadros de COVID e das sequelas de DO.

Devido ao impacto na qualidade de vida a longo prazo e às repercussões emocionais secundárias, tratamentos psicológicos, com a terapia cognitivo comportamental, podem ser utilizados para melhorar o enfrentamento destas dificuldades.

Considerações finais

A DO na COVID-19 apresenta prevalência elevada e ocasiona impactos na saúde geral e na qualidade de vida dos indivíduos acometidos, principalmente quando persiste na síndrome pós-COVID. O diagnóstico e tratamento da DO, quando persistente por mais de duas semanas, não devem ser menosprezados.

REFERÊNCIAS

ACOSTA-AMPUDIA, Y. et al. Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-Coronavirus Disease 2019 Syndrome. **The Journal of Infectious Diseases**, 25 jan. 2022.

AHMED, H. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Rehabilitation Medicine**, p. 0, 2020.

AKBARIALIABAD, H. et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. **Infection**, 28 jul. 2021.

ALRUBAYE, R.; CHOUDHURY, H. Severe Rhabdomyolysis in a 35-Year-old Woman with COVID-19 due to SARS-CoV-2 Infection: A Case Report. American Journal of Case Reports, v. 21, 17 jul. 2020.

ARENTSON-LANTZ, E. J. et al. Fourteen days of bed rest induces a decline in satellite cell content and robust atrophy of skeletal muscle fibers in middle-aged adults. **Journal of Applied Physiology**, v. 120, n. 8, p. 965–975, 15 abr. 2016.

ARNOLD, D. T. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. **Thorax**, p. thoraxjnl-2020-216086, 3 dez. 2020.

ASCHMAN, T. et al. Association Between SARS-CoV-2 Infection and Immune-Mediated Myopathy in Patients Who Have Died. **JAMA Neurology**, v. 78, n. 8, p. 948, 1 ago. 2021.

BELLAN, M. et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months Af-

ter Hospital Discharge. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 1, p. e2036142, 27 jan. 2021.

BEYDON, M. et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. Annals of the Rheumatic Diseases, p. ann-rheumdis-2020-217573, 23 abr. 2020.

BEYFUSS, K.; HOOD, D. A. A systematic review of p53 regulation of oxidative stress in skeletal muscle. **Redox Report**, v. 23, n. 1, p. 100–117, 1 jan. 2018.

BHATNAGAR, S. et al. Tumor Necrosis Factor-κ Regulates Distinct Molecular Pathways and Gene Networks in Cultured Skeletal Muscle Cells. **PLoS ONE**, v. 5, n. 10, p. e13262, 12 out. 2010.

CABELLO-VERRUGIO, C. et al. Renin-Angiotensin System: An Old Player with Novel Functions in Skeletal Muscle. **Medicinal Research Reviews**, v. 35, n. 3, p. 437–463, 11 mar. 2015.

CABELLO-VERRUGIO, C.; CORDOVA, G.; DIEGO SALAS, J. Angiotensin II: Role in Skeletal Muscle Atrophy. Current Protein & Peptide Science, v. 13, n. 6, p. 560–569, 1 out. 2012.

CAMARGO-MARTÍNEZ, W. et al. Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 88, p. 219–225, jun. 2021.

CARFÌ, A.; BERNABEI, R.; LANDI, F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. **JAMA**, v. 324, n. 6, p. 603–605, 9 jul. 2020.

CARSON, J. A.; BALTGALVIS, K. A. Interleukin 6 as a Key Regulator of Muscle Mass during Cachexia. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 38, n. 4, p. 168–176, out. 2010.

CHAN, J. F.-W. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 221–236, 1 jan. 2020.

CODEÇO, C. T. et al. Epidemiology, Biodiversity, and Technological Trajectories in the Brazilian Amazon: From Malaria to COVID-19. **Frontiers in Public Health**, v. 9, 13 jul. 2021.

COONEY RNR; SHUMATE M. The Inhibitory Effects of Interleukin-1 on Growth Hormone Action During Catabolic Illness. **Vitam Horm**. 74: 317-340, 2006.

DI CARLO, A. et al. Hypoxia Inhibits Myogenic Differentiation through Accelerated MyoD Degradation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 16, p. 16332–16338, abr. 2004.

DIRKS-NAYLOR, A. J.; GRIFFITHS, C. L. Glucocorticoid-induced apoptosis and cellular mechanisms of myopathy. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 117, n. 1-3, p. 1–7, out. 2009.

DISSER, N. P. et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. Journal of Bone and Joint Surgery, v. Publish Ahead of Print, 21 maio 2020.

FALCÃO, L. F. et al. The complexity of respiratory disease associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: From immunopathogenesis to respiratory therapy. **Reviews in Medical Virology**, v. 31, n. 2, 24 set. 2020.

FENG, X. et al. How deregulation, drought and increasing fire impact Amazonian biodiversity. **Nature**, v. 597, n. 7877, p. 516–521, 1 set. 2021.

FERRANDI, P. J.; ALWAY, S. E.; MOHAMED, J. S. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. **Journal of Applied Physiology**, v. 129, n. 4, p. 864–867, 1 out. 2020.

FRAIMAN, P. et al. COVID-19 and Cerebrovascular Diseases: A Systematic Review and Perspectives for Stroke Management. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 5 nov. 2020.

FRANCESCHI, C. et al. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 10, p. 576–590, 25 jul. 2018.

FRANTZ, E. D. et al. Modulation of the renin–angiotensin system in white adipose tissue and skeletal muscle: focus on exercise training. **Clinical Science**, v. 132, n. 14, p. 1487–1507, 23 jul. 2018.

GABER, T. Hypoxia inducible factor (HIF) in rheumatology: low O2! See what HIF can do! **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, n. 7, p. 971–980, 1 jul. 2005.

GAEBLER, C. et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. **Nature**, 18 jan. 2021.

GARRIGUES, E. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. **Journal of Infection**, ago. 2020.

GOËRTZ, Y. M. J. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? **ERJ Open Research**, v. 6, n. 4, 1 out. 2020.

GONZALEZ, A. et al. SARS-CoV-2/Renin–Angiotensin System: Deciphering the Clues for a Couple with Potentially Harmful Effects on Skeletal Muscle. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 21, p. 7904, 24 out. 2020.

GUPTA, A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature Medicine**, v. 26, n. 7, p. 1017–1032, jul. 2020.

GUPTA, Y.; GUPTA, A. Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 5, p. 913, 2013.

HALPIN, S. J. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. **Journal of Medical Virology**, 17 ago. 2020.

HARDIN, B. J. et al. TNF-κ acts via TNFR1 and muscle-derived oxidants to depress myofibrillar force in murine skeletal muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 104, n. 3, p. 694–699, mar. 2008.

HASAN, L. K. et al. Effects of COVID-19 on the Musculoskeletal System: Clinician's Guide. **Orthopedic Research and Reviews**, v. 13, p. 141–150, 21 set. 2021.

HOSKING, M. P.; LANE, T. E. The Role of Chemokines during Viral Infection of the CNS. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 7, p. e1000937, 29 jul. 2010.

HUANG, C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **The Lancet**, v. 0, n. 0, 8 jan. 2021.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 24 jan. 2020.

INGRAHAM, N. E. et al. Understanding the Renin-Angiotensin-Aldosterone-SARS-CoV-Axis: A Comprehensive Review. **European Respiratory Journal**, 1 jan. 2020.

JACKMAN, R. W. et al. Nuclear factor-κB signalling and transcriptional regulation in skeletal muscle atrophy. **Experimental Physiology**, v. 98, n. 1, p. 19–24, 30 ago. 2012.

JIN, M.; TONG, Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 7, jul. 2020.

KILROE, S. P. et al. Short-term muscle disuse induces a rapid and sustained decline in daily myofibrillar protein synthesis rates. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 318, n. 2, p. E117–E130, 1 fev. 2020.

KIRWAN, R. et al. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. **GeroScience**, 1 out. 2020.

KRESS, J. P. Sedation and Mobility. **Critical Care Clinics**, v. 29, n. 1, p. 67–75, jan. 2013.

LANG, C. H. et al. TNF-κ impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 282, n. 2, p. E336–E347, 1 fev. 2002.

LEDOWSKI, T. et al. Effects of muscle relaxants on ischaemia damage in skeletal muscle. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 11 abr. 2018.

LI, G. et al. Coronavirus infections and immune responses. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 4, p. 424–432, 7 fev. 2020.

MADIA, F. et al. Acute myopathic quadriplegia in patients with COVID-19 in the intensive care unit. **Neurology**, v. 95, n. 11, p. 492–494, 15 set. 2020.

MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, 10 abr. 2020.

MARZETTI, E. et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: From signaling pathways to clinical trials. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 45, n. 10, p. 2288–2301, out. 2013.

MAYER, K. P. et al. Acute skeletal muscle wasting and dysfunction predict physical disability at hospital discharge in patients with critical illness. **Critical Care**, v. 24, n. 1, 4 nov. 2020.

MOTTA-SANTOS, D. et al. Effects of ACE2 deficiency on physical performance and physiological adaptations of cardiac and skeletal muscle to exercise. **Hypertension Research**, v. 39, n. 7, p. 506–512, 7 abr. 2016.

OWEN, A. M. et al. Chronic muscle weakness and mitochondrial dysfunction in the absence of sustained at-

rophy in a preclinical sepsis model. **eLife**, v. 8, 3 dez. 2019.

OXLEY, T. J. et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 20, p. e60, 14 maio 2020.

PAPAZIAN, L. et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 12, p. 1107–1116, 16 set. 2010.

PIOTROWICZ, K. et al. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. **Aging Clinical and Experimental Research**, 30 jul. 2021.

RATNOVSKY, A.; ELAD, D.; HALPERN, P. Mechanics of respiratory muscles. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 163, n. 1-3, p. 82–89, nov. 2008.

REID, M. B.; LÄNNERGREN, J.; WESTERBLAD, H. Respiratory and Limb Muscle Weakness Induced by Tumor Necrosis Factor-α. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 4, p. 479–484, 15 ago. 2002.

RYAN, A. S. et al. Skeletal Muscle Hypertrophy and Muscle Myostatin Reduction After Resistive Training in Stroke Survivors. Stroke, v. 42, n. 2, p. 416–420, fev. 2011.

SANTILLI, V. Clinical definition of sarcopenia. **Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism**, v. 11, n. 3, 2014.

SEEßLE, J. et al. Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. **Clinical Infectious Diseases**, 5 jul. 2021.

SHAH, S. et al. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. **Rheumatology International**, 14 jul. 2020.

SILVA, C. C. et al. Muscle dysfunction in the long coronavirus disease 2019 syndrome: Pathogenesis and clinical approach. **Reviews in Medical Virology**, 13 abr. 2022.

SILVA, R. DA et al. Long COVID-19 as an Emerging Disease and its Possible Interactions with Environmental Factors in the Amazon. **SSRN Electronic Journal**, 2022.

SUN, P. et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence. Journal of Medical Virology, v. 92, n. 6, 25 fev. 2020.

TAY, M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 1–12, 28 abr. 2020.

TIAN, S. et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. **Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer**, v. 15, n. 5, p. 700–704, 1 maio 2020.

TOWNSEND, L. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. **PLOS ONE**, v. 15, n. 11, p. e0240784, 9 nov. 2020.

TRAN, T. T.; BEUTLER, S. S.; URMAN, R. D. Moderate and deep sedation training and pharmacology for nonanesthesiologists. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 32, n. 4, p. 457–463, ago. 2019.

TREJO-GABRIEL-GALÁN, J. M. Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19. **Neurología**, v. 35, n. 5, p. 318–322, jun. 2020.

VANDERVEEN, B. N. et al. The regulation of skeletal muscle fatigability and mitochondrial function by chronically elevated interleukin-6. **Experimental Physiology**, v. 104, n. 3, p. 385–397, 15 jan. 2019.

WANG, C. et al. Hypoxia Inhibits Myogenic Differentiation through p53 Protein-dependent Induction of Bhlhe40 Protein. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, n. 50, p. 29707–29716, dez. 2015.

WANG, Q. et al. Altered glucose metabolism and cell function in keloid fibroblasts under hypoxia. **Redox Biology**, v. 38, p. 101815, jan. 2021.

WANG, X. et al. Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: a prospective cohort study. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 113, n. 9, p. 657–665, 22 maio 2020.

WIJERATNE, T. et al. COVID-19 Pathophysiology Predicts That Ischemic Stroke Occurrence Is an Expectation, Not an Exception—A Systematic Review. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 28 jan. 2021.

WONCA Working Party on the Environment, Rio Grande do Sul Telehealth Center (TelessaúdeRS-UFRGS), Caminade C, George L, organizers. Planetary Health for Primary Care: module 4: Climate-sensitive infectious diseases. Porto Alegre: Telessaúde RSUFRGS; 2021

WU, Y. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 87, p. 18к22, 30 mar. 2020.

XU, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 0, n. 0, 18 fev. 2020.

YACHOU, Y. et al. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. **Neurological Sciences**, v. 41, n. 10, p. 2657–2669, 28 jul. 2020.

YAN, Z.; YANG, M.; LAI, C.-L. Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans. **Biomedicines**, v. 9, n. 8, p. 966, 1 ago. 2021.

YONG, S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. **Infectious Diseases**, v. 53, n. 10, p. 1–18, 22 maio 2021.

YUN, Z.; LIN, Q.; GIACCIA, A. J. Adaptive Myogenesis under Hypoxia. **Molecular and Cellular Biology**, v. 25, n. 8, p. 3040–3055, 15 abr. 2005.

12

AVALIAÇÃO E INTERVENÇÃO RESPIRATÓRIA NA COVID-19

Ápio Ricardo Nazareth Dias
Luiz Euclides Coelho de Souza Filho
Luiz Fábio Magno Falcão
Valéria Marques Ferreira Normando

d.o.i.: 10.29327/5550905.1-12

Pascal
Editora

Introdução

A Doença relacionada ao Coronavírus 2019 (COVID-19) surge em dezembro do referido ano, tendo como agente infeccioso um coronavírus, identificado como vírus causador da síndrome respiratória aguda grave do tipo 2 (SARS-CoV-2). Com alta transmissibilidade de pessoa a pessoa, medidas imperiosas foram conduzidas a fim de mitigar o surto, porém a velocidade da transmissibilidade não cobriu as atitudes sanitárias e muitas até negacionistas. Ao longo dos dias percebeu-se o envolvimento de múltiplos órgãos e a lesão pulmonar foi condicionada a uma das manifestações mais clínicas.

O encadeamento da pneumonia por SARS-CoV-2 condiciona a hipoxemia e como causas implícitas, a lesão microvascular com vazamento de exsudato pulmonar, os quais levam a possível destruição das paredes alveolares e como marcadores de gravidade e prognóstico, o aprisionamento de ar.

Desta forma, no curso dos possíveis danos consequentes a obstrução das pequenas vias aéreas, aprisionamento de ar e a lesão microvascular destaca-se a expressiva evolução à constrição bronquiolar.

No contexto diagnóstico, cabe ressaltar que a tomografia computadorizada de tórax, contribuiu na intenção de avaliar gravidade e extensão das lesões pulmonares, e este desempenhou significativo papel na avaliação da COVID-19, com 90% de achados anormais nos pacientes. Considerado padrão ouro, a lesão em vidro fosco evidenciou-se como a mais comum diante da pneumonia por SARS-CoV-2. Porém há obscuridade quanto ao conhecimento sobre as sequelas tardias da infecção por SARS-CoV-2, ou seja, este campo ainda permanece limitado.

Manejo Respiratório na Fase Aguda do Paciente com Covid-19

A maioria dos casos de paciente infectados com a COVID-19 desenvolvem um quadro leve de sintomas associados a sintomas gripais, sendo que cerca de 14% necessitam de internação hospitalar e 5% necessitam de internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Para os que necessitam da internação, o risco de insuficiência respiratória aguda com o surgimento de hipoxemia e incremento do trabalho respiratório aumenta, sendo possível a evolução destes pacientes para quadro sépticos e de falência de múltiplos órgãos.

Neste contexto, o profissional da Fisioterapia é inserido no processo de vigilância clínica e terapêutica, bem como oxigenoterapia, ventilação mecânica não invasiva e invasiva. Devido o contexto pandêmico, com consequente ausência de estudos para o público em questão, Diretrizes e Consensos foram elaborados por Instituições e Órgãos de saúde pelo Brasil e pelo mundo com o objetivo de nortear o atendimento desse novo público.

A utilização de oxigenoterapia é indicada para pacientes com quadro de insuficiência respiratória aguda, com aumento de trabalho respiratório identificado pelo aumento da frequência respiratória (FR acima de 20 por minuto) e hipoxemia (SpO2 menor que 90% em ar ambiente). Recomenda-se iniciar a terapêutica com cateter nasal de baixo fluxo a 1L/min, podendo nesse dispositivo usar até 6 L/min, podendo haver progressão para as máscaras não-reinalantes com reservatório de oxigênio (fluxo de oxigênio entre 7L/min e 15 L/min) e o cateter nasal de alto fluxo (CNAF) como medida alternativa antes da utilização de ventilação mecânica não invasiva e invasiva. A meta alvo de saturação a ser considerada está entre 90 e 94%, sendo necessário otimizar a suplementação quando o valor cai abaixo de 90%.

Como passo subsequente, o uso da ventilação não invasiva (VNI) vem como alternativa precedendo a ventilação mecânica invasiva (VMI), porém deve-se ter cuidado para que não haja protelação na intubação orotraqueal (IOT), pois o retardo na IOT é associado a um aumento na taxa de mortalidade. Apesar de um leque de opções não invasivas para atendimento ao paciente com insuficiência respiratória aguda por COVID-19, alguns pacientes necessitarão de intervenção invasiva devido a não reversão do quadro respiratório. A intervenção ótima no tempo adequado pesa positivamente nos desfechos clínicos do paciente.

Observa-se nestes indivíduos o padrão clássico de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Apesar de estudos demonstrarem algumas particularidades fisiopatológicas distintas em pacientes com SDRA devido à COVID-19, a maior parte da literatura científica recomenda o uso de regras classicamente já difundidas para ventilar pacientes com SDRA, independente do desencadeamento essa SDRA.

Não há parâmetros padrões convencionados na literatura para a admissão desses pacientes, porém sugere-se iniciar com frações inspiradas de oxigênio (FIO_2) em 100%, pressões expiratórias finais (PEEP) em até 10 cmH_2O, fluxos inspiratórios em 60L/min para manter uma relação de 1:2 a 1:4 e frequência respiratória (FR) entre 20 e 28 ciclos por minuto. A VM protetora é indicada para todos os pacientes que necessitam de suporte ventilatório invasivo, recomendando-se utilizar Volume Corrente (VC) de até 6 ml/Kg de peso predito, sendo indicado usar VC menores a 6 quando a *Driving Pressure* ou pressão de distensão (DP) estiver acima de 15 cmH_2O e manter a monitorização da mecânica respiratória.

Indivíduos que apresentam comprometimento grave das trocas gasosas com relação PaO_2/FIO_2 menor que 150 mmHg confirmadas por exame laboratorial (gasometria arterial) são indicadas à posição prona. A conduta é indicada para pacientes com esse perfil de troca gasosa, a fim de garantir o melhor fluxo sanguíneo pulmonar, ventilação mais homogênea e melhora da relação ventilação/perfusão. Tal manejo deve ser mantido por um período de até 20 a 24h, sendo realizada avaliações periódicas para avaliação da resposta esperada ou não por parte da terapêutica. Associado à posição prona, pode ser utilizada a mini titulação da PEEP (antes ou após a pronação).

Em pacientes com SDRA grave cuja hipoxemia não cede às terapêuticas convencionais, indica-se o recrutamento alveolar, a oxigenação por membrana extra-corpórea (ECMO) e o uso de óxido nítrico inalatório (ONI), porém as duas últimas terapêuticas são restritas a poucos centros hospitalares e de pesquisa no nosso país. O recrutamento alveolar necessita de equipe bem treinada e, apesar de poder ser utilizada como último recurso, demonstrou desfechos ruins na literatura médica. Pacientes que evoluem positivamente, devem ser avaliados quanto ao atendimento aos critérios indicativos para o desmame da VM, com posterior retirada da via aérea artificial (extubação) e continuidade do processo de reabilitação.

Manejo Respiratório na Fase COVID-19 LONGA

O tempo de recuperação da fase aguda da COVID-19 varia de 2 a 3 semanas, dependendo da severidade dos sintomas. Porém, entre 10 e 20% dos indivíduos que se recuperam da fase aguda da doença podem permanecer ou desenvolver sintomas que duram por mais de 5 semanas ou mais de 12 semanas, para tais indivíduos criou-se o termo “COVID-19 Longa”, que passa a ser amplamente adotado na literatura científica.

A COVID-19 Longa pode se desenvolver independente da severidade da fase aguda da doença, sexo ou comorbidades (Figura 1). Trata-se de uma síndrome multissistêmica,

tendo como sintomas mais prevalentes: Fadiga, Dispnéia, Mialgia, Dores articulares, Cefaléia, Tosse, Dor torácica, Disfunção olfativa, Disfunção gustativa (Disgeusia) e Diarréia.

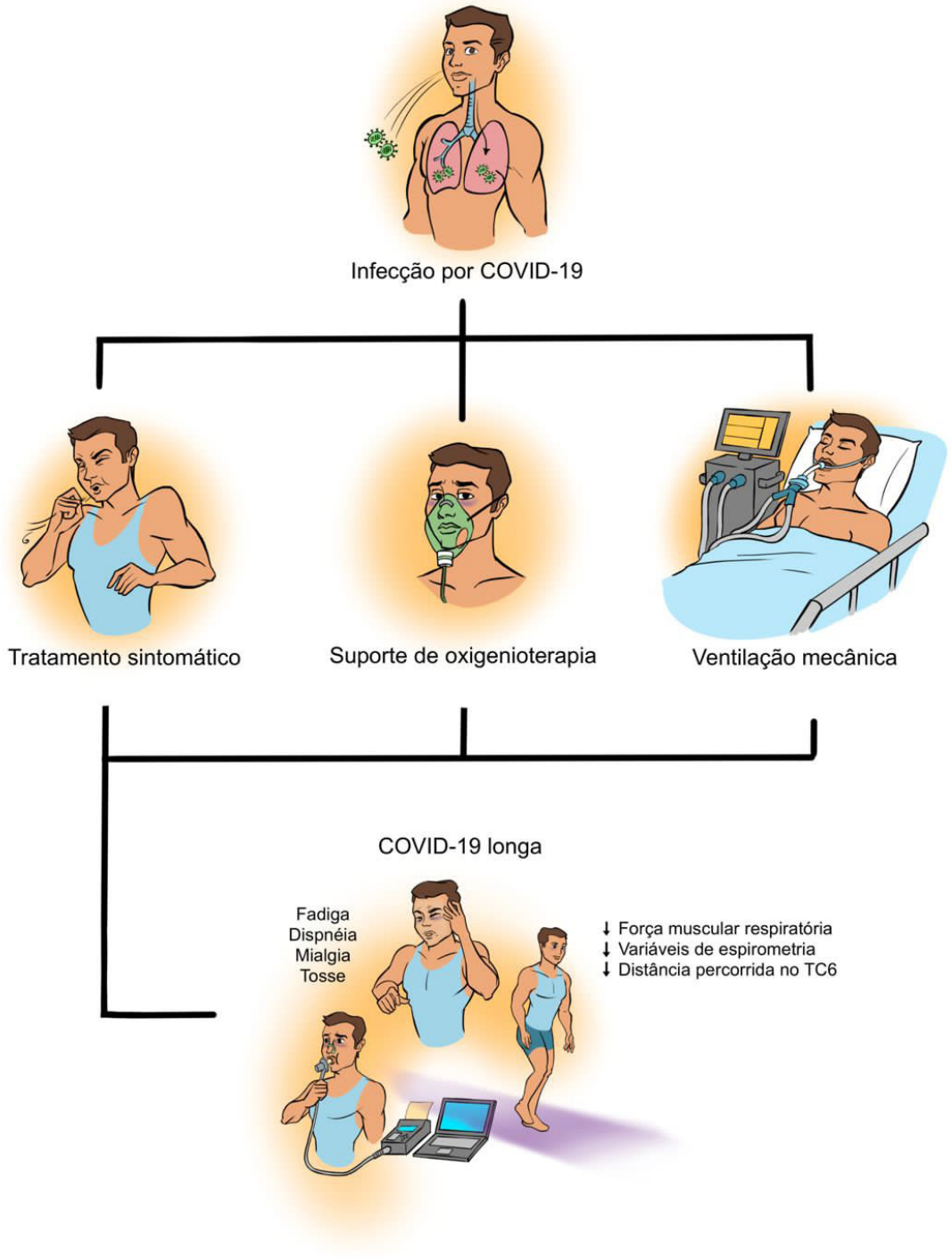


Figura 1. Desenvolvimento da COVID Longa. A COVID-19 Longa é caracterizada pela persistência de sintomas incapacitantes após a fase aguda da COVID-19, destacando-se a Dispnéia, Fadiga, Mialgia e Tosse. Ocorre diminuição da Força Muscular Respiratória, na distância percorrida no Teste de caminhada de 6 minutos e alterações na espirometria.

Ilustração: Silva, B.

O sistema respiratório, está entre os mais afetados na fase aguda da doença, e a persistência de sintomas ligados ao sistema respiratório corrobora essa afirmação. Dispnéia é o sintoma mais prevalente entre os indivíduos com COVID-19 Longa, mas há relato de pelo menos 6 sintomas relacionados a alterações cardiopulmonares além da dispneia; fadiga, palpitações, dor no peito, aperto no peito e chiado.

Lesões Pulmonares Persistentes

As lesões pulmonares típicas observadas na fase aguda da COVID-19, tais como Opacidade em Vidro Fosco, Pavimentação em Mosaico em geral encontram-se resolvidas durante a COVID-19 Longa, mas evidências de fibrose, tais como Espessamento Intersticial são observáveis. Observa-se Opacidade em Vidro Fosco (7,27%), Espessamento intersticial (27,27%) e pavimentação em mosaico (5,45%) como os principais achados. A persistência de achados de imagem em pacientes pós-COVID sugere o desenvolvimento de fibrose pulmonar.

Grande parte dos pacientes que desenvolveram a COVID-19 permanecem com lesões pulmonares observáveis a Tomografia Computadorizada de Tórax de Alta Resolução 3 meses após a alta hospitalar, sendo recomendável acompanhamento de longo prazo para detectar lesões pulmonares persistentes e disfunção pulmonar de longo prazo.

Função Pulmonar

Acredita-se que as lesões causadas pelo processo inflamatório decorrente da COVID-19 acarretem alterações na função pulmonar dos indivíduos sobreviventes, com persistência de doença inflamatória intersticial, que leva aos quadros de dispnéia, fadiga e alteração na funcionalidade que caracterizam a COVID-19 Longa. A avaliação de função pulmonar é o teste padrão-ouro para determinar a presença de distúrbios ventilatórios. Dentre as variáveis mensuradas, além dos fluxos, a capacidade de difusão do monóxido de carbono nos pulmões são fundamentais para determinar a natureza da disfunção.

Pacientes com dispneia persistente por 30 a 90 dias desde o início dos sintomas de COVID-19, submetidos a testes de função pulmonar apresentaram menores valores de D_{LCO} (92$\pm$ 28/ 104 $\pm$ 25, p <0.05), CVF (80 $\pm$ 18/ 85 $\pm$ 18, p<0.05), e VEF1 (84 $\pm$ 18/ 90 $\pm$ 18, p < 0.05) em comparação a indivíduos que não apresentavam dispneia. Os valores de cvf, VEF1 e D_LCO são menores conforme a severidade da doença, e pacientes com persistência de dispnéia apresentam maior prevalência de distúrbio ventilatório restritivo, reduzidos valores de D_LCO com impacto sobre sua capacidade funcional.

Os sintomas de fraqueza muscular, mialgia, fadiga e declínio da performance física e funcional comumente relatados pelos indivíduos com COVID-19 Longa indicam envolvimento do sistema musculoesquelético. Tais sintomas são atribuídos tanto ao dano celular direto do tecido muscular, quanto aos efeitos da hospitalização e restrição da mobilidade durante o período agudo da COVID-19. As sequelas a nível muscular observadas na COVID-19 longa, independente de sua origem levam a alterações na funcionalidade que necessitam de um manejo adequado, por seu impacto na qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Protocolo de Avaliação Respiratória diante da COVID-19 Longa

Prova de Função Respiratória (Espirometria)

Trata-se de um teste funcional que mede os volumes máximos de ar que o indivíduo consegue inspirar e expirar com esforço máximo. A principal variável medida ao exame é o volume ou fluxo em função do tempo. A partir dos valores encontrados, em conjunto com a apresentação clínica do paciente, pode-se sugerir se o tipo e o graun de distúrbio ventilatório do indivíduo.

Para realização do exame, utiliza-se o equipamento denominado Espirômetro. O exame segue as diretrizes da *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society* e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia sendo considerada a melhor curva de no mínimo 3 tentativas de realização do exame. Os valores obtidos são comparados com os valores preditos. Os parâmetros mensurados durante o exame são: Capacidade vital forçada (CVF), Capacidade vital (CV), pico de fluxo expiratório (PFE), volume expiratório forçado no 1º minuto (VEF1), fluxo expiratório forçado em 25%, 50%, 75%, e entre 25 e 75% da curva expiratória (FEF25/75, FEF25, FEF50 e FEF75), Tempo de fluxo expiratório (TFE) e as relações VEF1/CVF e VEF1/CV.

Avaliação da Força Muscular Respiratória

A força muscular respiratória é determinada pela avaliação da Pressão Inspiratória Máxima ($PI_{máx}$) e da Pressão Expiratória Máxima ($PE_{máx}$), tais pressões são mensuradas por meio do aparelho denominado manovacuômetro. O exame deve ser realizado segundo as recomendações Sociedade Brasileira de Penumologia e Tisiologia.

A medição da $PI_{máx}$ é realizada da seguinte forma: solicita-se que o paciente esvazie os pulmões até o volume residual (VR) e realize, então, uma inspiração até a capacidade pulmonar total (CPT). Para medir a $PE_{máx}$, solicita-se ao paciente que inspire até a CPT, seguido de uma expiração máxima até o VR, mantida por um segundo. As manobras são realizadas com clipe nasal e o bocal de conexão ao manovacuômetro corretamente posicionados, além disso, devem ser repetidas pelo menos três vezes, devendo o avaliador registrar os maiores valores obtidos.

Para a determinação dos valores preditos para cada variável, utilizam-se as equações de cálculo dos valores de $PI_{máx}$ e $PE_{máx}$ para a população brasileira: $PI_{máx}$ (Mulheres): y= - 0,46 x (idade) + 149,33; $PI_{máx}$ (Homens): y= -0,46 x (idade) + 74,25 e $PE_{máx}$ (Mulheres): y= -1,26 x (idade) + 183,31; $PE_{máx}$ (Homens): y= -0,68 x (idade) + 119,35.

Teste de Caminhada de 6 minutos

O Teste de caminhada de 6 minutos (TC6'), considerado um teste funcional, realizado em um corredor de 30 metros, plano e sem obstáculos, a fim de aferir a distância percorrida pelo indivíduo em um intervalo de tempo de 6 minutos, seguindo-se as recomendações da *American Thoracic Society*.

O paciente deve caminhar o mais rápido possível em uma área plana com 30 metros, devidamente demarcada no chão, sob incentivo e orientação verbal do avaliador. Durante o percurso, devem ser mensuradas a saturação periférica de oxigênio (SpO_2), frequência cardíaca (FC), e dispnéia por meio da Escala de Borg modificada. A distância percorrida em metros deve ser registrada pelo avaliador, devendo ser comparada aos valores preditos,

calculados pela equação: $DTC6_{pred}$ = 890,46- (6,11 × idade) + (0,0345 × idade^2) + (48,87 × sexo) - (4,87 × IMC) (sexo masculino= 1 e feminino=0).

REFERÊNCIAS

AI, T, YANG, Z, HOU, H, ZHAN, C, CHEN, C, LV, W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. **Radiology**, 2020. doi: 10.1148/radiol.2020200642

AIYEGBUSI, Olalekan Lee et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 114, n. 9, p. 428-442, 2021.

American Thoracic Society (ATS) and European Respiratory Society (ERS). Standardization of Spirometry 2019 Update. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 200, n. 8, 2019.

American Thoracic Society (ATS). ATS Statement Guidelines for the Six-Minute Walk Test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 166, n. 1, 2002.

American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS). ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 166, n. 4, 2001.

BASSETTI, Matteo; VENA, Antonio; GIACOBBE, Daniele Roberto. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. **European journal of clinical investigation**, v. 50, n. 3, 2020.

BURN, Edward et al. The natural history of symptomatic COVID-19 during the first wave in Catalonia. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1-12, 2021.

CAMARGO-MARTÍNEZ, William et al. Post-COVID 19 neurological syndrome: implications for sequelae's treatment. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 88, p. 219-225, 2021. https://doi. org/10.1016/j.jocn.2021.04.001

DAHER, Ayham et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. **Respiratory medicine**, v. 174, p. 106197, 2020.

DISSER N, DE MICHELI A, SCHONK M, et al. Musculoskeletal consequences of COVID-19. **J Bone Joint Surg Am**, v. 102, p. 197-1204, 2020. https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00847

GOËRTZ, Yvonne MJ et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?. **ERJ open research**, v. 6, n. 4, 2020.

GUAN, Wei-jie et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England journal of medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

HALPIN, Stephen J. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 2, p. 1013-1022, 2021. https://doi. org/10.1002/jmv.26368

HIGHAM, Andrew et al. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. **European respiratory review**, v. 29, n. 158, 2020. https://doi.org/10.1183/16000617.0199-2020

HUANG C, HUANG L, WANG Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. **Lancet,** v. 397, p. 220-232, 2021. https://doi.org/10.1016/S0140-6736 (20)32656-8

HUSSAIN FS, ELDEEB MA, BLACKMORE D, SIDDIQI ZA. Guillain Barré syndrome and COVID-19: possible role of the cytokine storm. **Autoimmun Rev**, v. 19, p. 102681, 2020. https://doi.org/10.1016/j.autrev. 2020.102681

JACOBS, Laurie G. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. **PloS one**, v. 15, n. 12, p. e0243882, 2020. https://doi. org/10.1371/journal.pone.0243882

Kirwan R, McCullough D, Butler T, Heredia FP, Davies IG, Stewart C. Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. **Geroscience**. 2020; 42:1547-1578. https://doi.org/10.1007/s11357-020-00272-3

LU, Roujian et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565-574, 2020.

Mandal S, Barnett J, Brill SE, *et al*. ***Thorax*** **Epub ahead of print**: [*please include* Day Month Year]. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215818

Myall, K. J., Mukherjee, B., Castanheira, A. M., Lam, J. L., Benedetti, G., Mak, S. M., ... & West, A. G. (2021). Persistent post–COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. *Annals of*

the American Thoracic Society, *18*(5), 799-806.

NALBANDIAN, Ani et al. Post-acute COVID-19 syndrome. **Nature medicine**, v. 27, n. 4, p. 601-615, 2021.

Neder J. A., Andreoni, S., Lerario M. C., Nery, L. E. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Braz Journal of Medical and Biological research**. v. 32, 1999.

PATEL, Brijesh V. et al. Pulmonary angiopathy in severe COVID-19: physiologic, imaging, and hematologic observations. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 202, n. 5, p. 690-699, 2020.

Pereira, C. A. C. II Consenso brasileiro sobre espirometria. **J. Pneumol.**, v. 3, supl. 3, p. 1-82. 2002.

Silva Andrade B; Siqueira S.; de Assis Soares, W.R.; de Souza Rangel, F.; Santos, N.O.; dos Santos Freitas, A.; Ribeiro da Silveira, P.; Tiwari, S.; Alzahrani, K.J; Góes-Neto, A.; et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. ***Viruses*** 2021, *13*,700. https://doi.org/10.3390/ v13040700

Silva CC, Bichara CNC, Carneiro FRO, et al. Muscle dysfunction in the long coronavirus disease 2019 syndrome: Pathogenesis and clinical approach. **Rev Med Virol**. 2022; e2355. https://doi.org/10.1002/rmv.2355

Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the COVID Symptoms Study App. **medRxiv2020**: 2020.2010.

Wu Z and McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA** 2020; 323: 1239–1242.

Xiong Q, Xu M, Li J, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. **Clin Microbiol Infect**. 2021; 27:89-95. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09. 023

YANG, Xiaobo et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 5, p. 475-481, 2020. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

ZHAO, Yu-miao et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. **EClinicalMedicine**, v. 25, p. 100463, 2020. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463

13

AVALIAÇÃO NEUROMOTORA DE PACIENTE COM SÍFILIS CONGÊNITA

Dayse Danielle de Oliveira Silva
Soanne Chyara Soares Lira

d.o.i.: 10.29327/5550905.1-13

Pascal
Editora

Introdução

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível que tem como agente etiológico o *Treponema pallidum*, pode ser transmitida de mãe para filho, e embora seja uma doença já conhecida, ainda é a segunda principal causa de natimorto no mundo. No Brasil, a sífilis congênita (SC) é uma doença de notificação compulsória (BRASIL, 1986), e de 2015 a 2020, teve a média do coeficiente bruto de mortalidade pela sífilis congênita (por 100.000 nascidos vivos) de 6,5, (BRASIL, s/d) sendo que a mortalidade está associada a não realização do tratamento ou do tratamento inadequado.

Desde 2015 até 2020, no Brasil, a média da taxa de incidência por 1000 nascidos vivos foi de 7,93, sendo maior em 2018 (9,0) e menor em 2015 (6,5). No mesmo período, mais de 50% da doença foi detectada precocemente ainda durante o pré-natal, o que aumenta as chances de cura e minimiza as complicações. Mas, aproximadamente 10% ou foi diagnosticada tardiamente após o parto ou não foi diagnosticada, o que dificulta o manejo de uma doença que já tem tratamento.

É interessante observar, que há 70 anos, já relatavam que quando não tratada, aproximadamente 50% das crianças terão SC. As crianças, diagnosticadas com infecção SC e que sobrevivem, apresentam manifestações que são divididas em sinais de início precoce, que surgem até os dois anos de vida, e sinais de início tardio, que aparecem gradualmente nas primeiras duas décadas de vida.

Cerca de 70% dos casos de sífilis precoce são assintomáticos e o momento de início dessas manifestações e sua intensidade se relacionam com o momento da infecção do feto. Os principais sintomas são prematuridade, baixo peso, hepatoesplenomegalia, osteocondrite metafisária ou periostite diafisária – principalmente dos ossos longos, lesões cutâneas (pênfigo sifilítico, petéquias, fissura perioral e condiloma plano), pneumonite, leucocitose, anemia e trombocitopenia, febre e déficit de crescimento.

Manifestações Clínicas da Sífilis

As lesões cutâneas ocorrem em 40 a 60% sendo a lesão mais preponderantes na SC. As lesões têm como características serem ovais e maculopapilares predominantemente nas palmas das mãos e plantas dos pés, tendo bolhas com líquido conhecido como *pemphigus syphiliticus* .

Outro sinal característico é a rinite sifilítica com sintomatologia semelhante a uma síndrome gripal, que inicia com secreção aquosa, que pode se tornar espessa, purulenta e sanguinolenta.

O acometimento do sistema ósseo de osteocondrite e periostite ocorre com 60 a 80% dos lactentes com SC sintomática. Afetam mais os ossos longos, costelas e crânio, de forma múltipla e simétrica, podendo resultar em fraturas subepifisária e luxação epifisária, podendo ser dolorosas e incapacitantes, causando a pseudoparalisia de Parrot. Tais lesões geram atipias do desenvolvimento e podem ser avaliadas clinicamente, por gerar dor à movimentação, além de exames complementares como a radiografia.

O envolvimento ocular com coriorretinite é frequente, assim como as crises epiléticas. Cerca de 40% dos RN não tratados apresentarão manifestações clínicas de sífilis tardia e elas podem representar um fenômeno de hipersensibilidade com lesões destrutivas. As

principais manifestações são destruição da cartilagem nasal, bossa frontal, espessamento da porção esternoclavicular da clavícula (sinal de Higoumenakis), efusões sinoviais, perfuração do palato duro, fissuras periorificiais, molares em amora, dentes de Hutchinson, ceratite intersticial, glaucoma e surdez.

O sistema nervoso central (SNC) é acometido em 23% dos casos, e estes, na maioria das vezes, são assintomáticos. A neurossífilis pode cursar com leptomeningite nos primeiros meses, apresentando clínica típica de uma meningite bacteriana e líquor de uma meningite asséptica. Outro padrão de manifestação é o da doença meningovascular crônica, que ocorre no final do primeiro ano de vida, apresentando paralisia de nervos cranianos, hidrocefalia progressiva e retardo no desenvolvimento neurológico.

Gestantes com sífilis realizam o pré-natal em unidades, onde provavelmente levarão o bebê para acompanhamento no serviço de puericultura. Nestas unidades, ressalta-se que os profissionais devem considerar a história pregressa da mãe, seu diagnóstico de sífilis na gravidez, tratamento e história de nascimento da criança, pois são oportunidades reais para conhecer os fatores pessoais do paciente, contribuindo para avaliar e prevenir formas graves de SC.

No entanto, nas diversas regiões do Brasil, observam-se problemas quanto à vigilância ambulatorial de crianças com SC, sendo baixo o nível de investigação na atenção básica o que de certa forma mostra a pouca visibilidade e reconhecimento da SC como importante problema de saúde pública e o seu alto nível de incidência, isso se deve em parte pela falta de conscientização dos profissionais ou por sentirem que o acompanhamento dessas crianças não é questão de atenção primária, se tornando uma demanda para atenção especializada.

Mesmo com o atendimento da criança em algum serviço de saúde, a proporção de não adesão ao seguimento ambulatorial é elevada e pode ser devida a fatores ambientais como a distância da unidade à residência, que contribui para a ausência nestes serviços ou pelo fato de as crianças não apresentarem sinais e sintomas que justifiquem, para a mãe, a necessidade de comparecer a unidade com frequência. Parece haver um equívoco de que as crianças com SC, por estarem assintomáticas, não necessitam de acompanhamento. Há ainda o desconhecimento por parte do profissional de saúde de encaminhar a criança para atendimentos especializados.

Os lactentes com neurossífilis devem ser acompanhados cuidadosamente com testes sorológicos e de determinações no LCR a cada 6 meses, por no mínimo 3 anos ou até que os achados no LCR sejam normais. Nesse mesmo período devem ser mantidas ações de vigilância do desenvolvimento e crescimento. A familiaridade com os padrões típicos de crescimento e desenvolvimento dos lactentes possibilita que os profissionais reconheçam e gerenciem sinais atípicos.

Avaliação Sensório Motora do Lactente com Sífilis Congênita

A avaliação do lactente deve seguir a base conceitual da Classificação Internacional de Funcionalidade Incapacidade e Saúde (CIF) da Organização Mundial de Saúde (Figura 1). Deve-se considerar inicialmente a importância de investigar os fatores pessoais e ambientais do lactente exposto verticalmente à Sífilis direcionando o foco da avaliação não a doença em si mas ao RN e quais fatores que podem contribuir como facilitadores ou barreiras para um desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) típico.

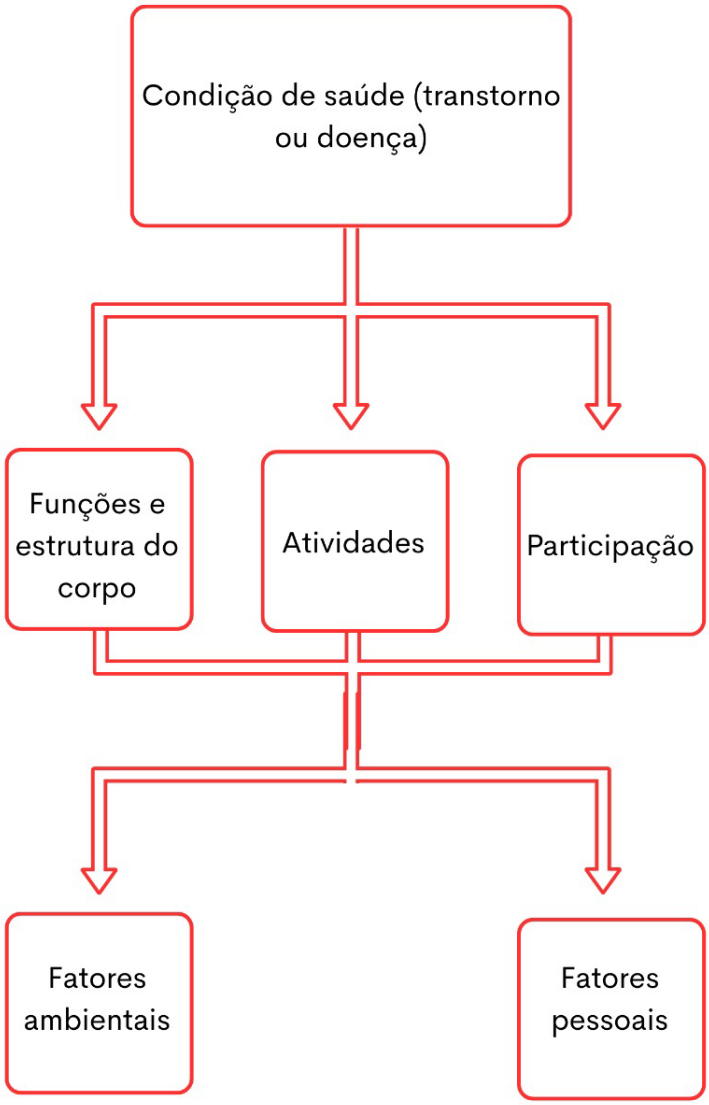


Figura 1. Interações entre os componentes da CIF

Ilustração: CENTRO COLABORADOR DA OMS PARA A CLASSIFICAÇÃO DE DOENÇAS EM PORTUGUÊS, 2008

Nas Unidades Básicas de Saúde a vigilância do crescimento e desenvolvimento de lactentes deve ocorrer por meio de instrumentos padronizados de avaliação, adequados para rastreio de possíveis riscos e repercussões clínicas, um deles seria o Manual de Vigilância do Desenvolvimento Infantil, da estratégia Atenção Integrada às Doenças Prevalentes da Infância (AIDPI) que revelou-se adequada para pôr à disposição das famílias um conjunto básico de intervenções baseadas na evidência científica disponível e que permitem prevenir e tratar eficazmente as principais doenças e problemas que afetam a saúde nos primeiros anos de vida. Este manual, que foi desenvolvido inicialmente para suprir a necessidade de capacitação dos profissionais que atuavam na atenção primária da Secretaria Municipal de Saúde de Belém-PA em desenvolvimento infantil, tem como objetivo estimular o profissional da atenção primária a avaliar o desenvolvimento da criança até 2 anos, dentro de um contexto ecológico, reconhecendo a importância de um diagnóstico precoce e que certamente dará mais chances à uma criança com atraso, pois possibilita acesso a atenção adequada e proporcionando-lhe uma melhor qualidade de vida.

Outro instrumento padronizado de rastreio que abrange os 4 domínios do DNPM,

pessoal-social, motor fino adaptativo, linguagem e motor grosseiro, é o Teste de Triagem do Desenvolvimento de Denver II e tem como objetivo detectar alterações/atrasos e acompanhar o desenvolvimento de crianças na faixa etária de zero a seis anos. O teste foi criado em 1967, revisado na década de 1990 e na versão atual apresenta 125 itens que avaliam itens de atividade e participação dos menores. No Brasil, em 2017, o Denver II foi traduzido e adaptado para a população brasileira com publicação do manual na língua portuguesa.

Para avaliação dos fatores ambientais, o inventário *Home Observation for Measurement of the Environment Scale* (HOME) e o *Affordances in the home environment for motor development* têm sido aplicados com a finalidade de observar a qualidade dos estímulos domésticos identificando os facilitadores e/ou barreiras para o DNPM.

As crianças expostas verticalmente a sífilis ou que foram diagnosticadas com sífilis congênita, devem ser referenciadas para tratamento clínico neonatal e avaliações especializadas do DNPM.

Nos serviços especializados, o exame do DNPM deve ser iniciado com a avaliação da presença de reflexos primitivos e reações posturais, além dos marcos do desenvolvimento adequados para a idade cronológica ou para a idade corrigida no caso de lactentes prematuros. A alteração desses reflexos e reações está intimamente associada a alterações nas estruturas e funções do corpo como lesões do sistema nervoso, alterações sensoriais (como exemplo as visuais e auditivas), alterações das estruturas e ou função dos componentes do sistema osteomioarticular (como exemplo as alterações do tecido, da força e do tônus muscular).

A persistência ou exacerbação dos reflexos primitivos são sugestivas de lesões de estruturas do SNC entretanto, as formas leve e moderada são mais difíceis de serem diagnosticadas nos seis primeiros meses pelos testes neurológicos padronizados, que podem se mostrar pouco específicos. Desta forma, os sinais clínicos indicativos de alterações no desenvolvimento neurossensoriomotor do bebê de risco, a atividade reflexa e as reações posturais parecem ter importância. Portanto, o exame sequencial dos reflexos primitivos e das reações posturais é importante para o rastreio de sinais indicativos de alterações no DNPM de lactentes de risco, durante os primeiros meses de vida.

A avaliação de alguns reflexos tônicos é imprescindível para a detecção de casos de encefalopatia. A ausência dos reflexos primitivos nos primeiros meses de vida ou a persistência dos mesmos além da janela de integração também devem ser entendidas como sinais indicativos de lesão do SNC.

O reflexo tônico cervical assimétrico (RTCA), quando persiste de forma intensa após os 3 meses, é de grande importância para o diagnóstico precoce de encefalopatia pois ao fixar-se ao comportamento da criança impedirá o desenvolvimento das coordenações visocefálica e oculomanual. Quanto ao reflexo tônico labiríntico (RTL), há unanimidade quanto à sua anormalidade, sendo o mais frequente na criança com encefalopatia grave e é caracterizado pela hipertonia extensora de pescoço e tronco, levando a uma postura de hiperextensão global (opistótono). Se o reflexo de Moro persiste após o sexto mês de vida pode indicar suspeita de lesão neurológica sendo importante verificar a intensidade e a frequência, com que o reflexo se manifesta; os casos mais intensos também podem indicar anormalidade. A preensão palmar é considerada um sinal de encefalopatia grave quando permanece após o sexto mês de vida ou quando há oponência de polegar. A ausência do reflexo de sucção é indício de grave comprometimento do SNC. Em relação ao reflexo de marcha automática, sua persistência além do segundo ou terceiro mês de vida pode ser considerado sinal precoce de lesão neurológica. Quanto à reposta exacerbada da reação positiva de suporte nos primeiros 6 meses de idade, pode ser indicativa de lesão

neurológica.

O retardo da aquisição das reações posturais, por meio de mecanismos atípicos de equilíbrio nas posturas antigravitacionais, assim como a persistente reação de endireitamento cervical após o quinto mês de vida ou a ausência da reação de Landau após o 6º mês de vida, são importantes para o reconhecimento de alterações do DNPM.

Instrumentos padronizados também são capazes de avaliar atividades desempenhadas por lactentes e serem sensíveis na detecção precoce de desvios do DNPM típico, devem contemplar o modelo biopsicossocial da CIF e na maioria das vezes é necessário a avaliação por mais de um instrumento já que nenhum é capaz de abordar todos os domínios do desenvolvimento. Seguem alguns instrumentos adequados a esse propósito:

a) General Movement Assessment (GMA)

O GMA é um instrumento de avaliação diagnóstica que analisa a qualidade dos movimentos generalizados (GM). A aplicação se dá por meio da observação visual dos movimentos, não sendo necessário o manuseio do lactente. Os GM se modificam ao longo dos meses de vida (em torno de 36 a 38 semanas gestacionais) e são descritos como movimentos writhing, elípticos, e em torno de 6 a 9 semanas pós-natais se modificam para movimentos do tipo *fidgety*, movimentos de velocidade moderada e aceleração variada. Em torno de 20 semanas, os movimentos se tornam voluntários e direcionados a uma ação motora específica.

A qualidade dos movimentos fornece informações sobre a integridade do SNC; assim, quando típicos, os movimentos generalizados são caracterizados por variação e complexidade e, quando atípicos, estão reduzidos ou ausentes. A predição de paralisia cerebral utilizando o GMA é considerada padrão-ouro quando obtida por meio de acompanhamento longitudinal do lactente. A análise é feita a partir da captura de vídeos do lactente deitado em supino, acordado, movimentando-se livremente por no mínimo 10 minutos. A pontuação é feita mediante a complexidade, a variedade e a fluência dos movimentos.

b) Bayley Scales of Infant and Toddler Development – 3a edição (Bayley--III)

A terceira edição da Bayley foi obtida na revisão de 2005 com o objetivo de detectar atipias do desenvolvimento em crianças de 1 a 42 meses de vida. Trata-se de um teste padronizado de diagnóstico considerado padrão-ouro para verificar desvios no desenvolvimento infantil e avalia por meio de cinco escalas: cognitiva (91 itens), motora grossa (72 itens), motora fina (66 itens), linguagem (97 itens), socioemocional e comportamento adaptativo. Três dessas escalas são administradas diretamente na criança (cognitiva, motora e linguagem) e as outras duas (socioemocional e de comportamento adaptativo) consistem em questionários administrados aos pais ou cuidadores. Cada item observado pelo examinador recebe pontuação 1, e os itens não observados na avaliação recebem pontuação 0. A soma dos pontos fornece a pontuação final por domínio, que será interpretada por meio de tabelas.

Em 2016, a escala Bayley-III recebeu uma adaptação transcultural e validação para crianças brasileiras na faixa etária de 12 a 42 meses. A versão brasileira da escala apresentou propriedades psicométricas adequadas com alta validade convergente para a maioria dos domínios, elevada consistência interna e boa homogeneidade dos itens.

c) Alberta Infant Motor Scale (AIMS)

Instrumento de triagem observacional do desenvolvimento motor grosso de fácil aplicação e rápida administração (20 a 30 minutos), direcionado a crianças de zero a 18 meses, a termo e pré-termo, considerando a idade corrigida, além do acompanhamento dos resultados das intervenções. A AIMS é constituída por 58 itens que avaliam a criança em quatro posições: prono (21 itens), supino (9 itens), sentado (12 itens) e em pé (16 itens). Nessas posturas é observada a movimentação ativa da criança com base em três critérios: alinhamento postural, movimentos antigravitacionais e equilíbrio.

A AIMS é validada no Brasil para crianças prematuras por Almeida et al., e para crianças a termo Saccani et al. A AIMS não exige treinamento específico para sua aplicação; entretanto, o profissional de saúde deve ter conhecimento e experiência com o desenvolvimento infantil. Além da tradução e validação da escala para o Brasil, o manual da AIMS em português está disponível para venda.

d) Acelerômetro

Dispositivos eletrônicos também podem ser utilizados nos desvios do movimento de lactentes com fatores de risco com a exposição vertical e ou com diagnóstico confirmado de sífilis. O acelerômetro é um exemplo de dispositivo pertencente a classe dos sensores de movimento, que busca aferir a vibração, além da aceleração estática e/ou dinâmica de uma estrutura em movimento e que pode ser usado para medir inclinação e forças inerciais (velocidade, deslocamento ou força) por meio da acelerometria.

Os aparelhos utilizados para avaliação motora possuem sensores piezoelétricos que detectam a cinética do membro na qual o sensor está acoplado por meio de pulseiras ou adesivos e geram potenciais elétricos ao longo do período especificado pelo avaliador, esses potenciais são armazenados na memória do acelerômetro e repassado ao avaliador por meio de softwares. É importante ressaltar que esses aparelhos são leves e pequenos, proporcionando uma fácil utilização em lactentes ou crianças.

Os sensores inerciais que contém a avaliação da acelerometria e da giroscopia, podem avaliar o indivíduo em movimentos triaxiais, permitindo a análise em todos os eixos de movimento, entretanto, é válido salientar que a acurácia do sensor é direcionada à região do corpo na qual a ferramenta está acoplada. A partir da movimentação, a aceleração promove uma deformação nas molas presentes no micro maquinário do dispositivo, usando como referência a ação gravitacional.

Por meio de seus sensores, a monitorização da atividade humana torna-se facilitada, e por isso as medidas acelerométricas são facilmente incorporadas em aparelhos de uso pessoal, como por exemplo, nos Relógios inteligentes (*smartwatches) e smartphones* determinando de forma simplificada a estimativa do número de passos, distância percorrida em uma caminhada e a queima de calorias em determinada atividade física (WEISS et al., 2016). Anexados no corpo do indivíduo ou ao seu redor, esses sensores possuem um grande potencial de reconhecimento artrocinemático e osteocinemático e pode funcionar como ferramenta de análise do movimento.

É corriqueira o uso dos smartphones para comunicação e transmissão de informação. Por causa disso, surge a oportunidade de integrar instrumentos de avaliação nos smartphones para obter informações sobre o comportamento das pessoas.

REFERÊNCIAS

ADDE, Lars et al. General movement assessment: predicting cerebral palsy in clinical practise. **Early human development**, v. 83, n. 1, p. 13-18, 2007.

ALMEIDA, Kênnea Martins et al. Concurrent validity and reliability of the Alberta Infant Motor Scale in premature infants. **Jornal de pediatria**, v. 84, p. 442-448, 2008.

Bayley N. Bayley Scales of Infant Development, 3nd edition (Bayley-III). 3rd ed. **San Antonio: Pearson**, 2005.

BAYLEY, Nancy. Bayley scales of infant and toddler development. **PsychCorp, Pearson**, 2006.

BEZERRA, Maria Lusia de Morais de Melo et al. Congenital Syphilis as a Measure of Maternal and Child Healthcare, Brazil. **Emerg Infect Dis**. v. 25, n. 8, p. 1469-1476, 2019.

BONTEMPO, Christiane Melo Silva et al. Sífilis Congênita: abordagem clínica Congenital Syphilis: Clinical approach. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 12988-13006, 2021.

BOTTURA, Beatriz Raia et al. Perfil epidemiológico da sífilis gestacional e congênita no Brasil–período de 2007 a 2016/ Epidemiological profile of gestational and congenital syphilis in Brazil–from 2007 to 2016. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, p. 69-75, 2019.

BRASIL. Indicadores e Dados Básicos da Sífilis nos Municípios Brasileiros. Disponível em: <http://indicadores-sifilis.aids.gov.br/>. Acesso em: 30 jun. 2022.

BRASIL. Portaria nº 542, de 22 de dezembro de 1986. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil.** Poder executivo, Brasília, DF, 22 dez. Seção 1, p. 19827.

CAVALCANTE, Ana Nery Melo et al. Factors associated with inadequate follow-up of children with congenital syphilis. **Revista de saúde publica**, v. 53, 2019.

CENTRO COLABORADOR DA OMS PARA A CLASSIFICAÇÃO DE DOENÇAS EM PORTUGUÊS. **Classificação internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde: CIF**. Edusp, 2008.

COOPER Joshua M.; SANCHES, Pablo J. Congenital syphilis. **Seminars in Perinatology**. v. 42, n. 3, p. 176-184, 2018.

DOMINGUES, Carmen Silvia Bruniera et al. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections, 2020: congenital syphilis and child exposed to syphilis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, 2021.

EINSPIELER, Christa; PRECHTL, Heinz FR. Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. **Mental retardation and developmental disabilities research reviews**, v. 11, n. 1, p. 61-67, 2005.

FELIZ, Marjorie Cristiane et al. Adherence to the follow-up of the newborn exposed to syphilis and factors associated with loss to follow-up. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, p. 727-739, 2016.

FIGUEIRAS, Almira Consuelo et al. **Manual para vigilância do desenvolvimento infantil no contexto da AIDPI**. 2005.

FIUMARA, Nicholas J. et al. The incidence of prenatal syphilis at the Boston City Hospital. **N Engl J Med**. v. 247, n. 2, p. 48-52, 1952.

FRANKENBURG WK. Denver II: technical manual. **Denver Developmental Materials, Incorporated;** 1996.

GUIMARÃES, Elaine Leonezi; TUDELLA, Eloisa. Reflexos primitivos e reações posturais como sinais indicativos de alterações neurossensoriomotoras em bebês de risco. **Pediatria** (São Paulo), v. 25, n. 1/2, p. 28-35, 2003.

KORENROMP, Eline L. et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes—Estimates for 2016 and progress since 2012. **PLoS ONE**. v. 14, n. 2, 2019.

LAGO, Eleonor G.; VACCARI, Alessandra; FIORI, Renato M. Clinical features and follow-up of congenital syphilis. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 40, n. 2, p. 85-94, 2013.

MADASCHI V, MECCA TP, MACEDO EC, PAULA CS. Bayley-III Scales of Infant and Toddler Development: Transcultural Adaptation and Psychometric Properties**. Paid** (Ribeirão Preto) [Internet]. 2016;26(64):189–97.

MARCDANTE, Karen. J; KLIEGMAN, Robert M. Nelson - **Princípios de Pediatria, SEÇÃO 11 - Medicina Fetal e Neonatal** - nº. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017

MÉLO, Tainá Ribas et al. Sistematização de instrumentos de avaliação para os dois primeiros anos de vida de bebês típicos ou em risco conforme o modelo da CIF. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 26, p. 380-393, 2019.

PASIN, J. S. M. Associação entre tônus muscular, reflexos primitivos e reações posturais em crianças pré-termo: revisão aberta. **Revista Neurociências**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 326–328, 2009. DOI: 10.34024/rnc.2009.v17.8530. Disponível em: https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8530. Acesso em: 10 jun. 2022.

RAMOS, Valdete Maria; FIGUEIREDO, Elisabeth Niglio de; SUCCI, Regina Célia de Menezes. Barriers to control syphilis and HIV vertical transmission in the health care system in the city of Sao Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, p. 887-898, 2014.

RODRIGUES, Marcelo Masruha; VILANOVA, Luiz Celso Pereira. **Tratado de neurologia infantil**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

SABATÉS AL. **Denver II: teste de triagem do desenvolvimento: manual de treinamento.** 1ª ed. São Paulo: Hogrefe; 2017.

SACCANI, Raquel et al. Associations of biological factors and affordances in the home with infant motor development. **Pediatrics International**, v. 55, n. 2, p. 197-203, 2013.

SACCANI, Raquel. **Validação da Alberta Infant Motor Scale para aplicação no Brasil: análise do desenvolvimento motor e fatores de risco para atraso em crianças de 0 a 18 meses.** 2009.

SOARES, Larissa Gramazio et al. Gestational and congenital syphilis: maternal, neonatal characteristics and outcome of cases. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 17, p. 781-789, 2017.

14

MALÁRIA: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

Ana Maria Revorêdo da Silva Ventura
Flávia Marques Santos
Janaina Maria Setto
Maria Deise de Oliveira Ohnishi
Rosana Maria Feio Libonati

d.o.i.: 10.29327/5550905.1-14

Pascal
Editora

Introdução e Epidemiologia

Na Amazônia, assim como em outras regiões tropicais e subtropicais do globo, a malária permanece como um importante problema de Saúde Pública. Em 2020, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estimou-se 241 milhões de casos de malária em 85 países, superior aos 227 milhões de casos em 2019. Entretanto, nesse mesmo ano, no Brasil houve uma redução de 7,8% de casos de malária (145.205 casos) em relação a 2019 (157.457 casos), inclusive na Amazônia, responsável por 99% dos casos de malária do país. Em 2021, os dados preliminares apontaram uma diminuição de 4,1% se comparado a 2020. Este panorama motivou o Brasil a estabelecer a meta de eliminar a malária em todo o seu território até 2035.

Em 2021, a quase totalidade dos casos (99%) de malária do Brasil foram autóctones, ou seja, adquiridos no país. A maioria (83%; 114.449 casos). A maioria determinada por Plasmodium não falciparum e o restante, 17% (23.408 casos) pelo *Plasmodium falciparum* e malária mista.

Em 2020 houve um aumento de 38,6% (23.760 casos) de casos de malária por *Plasmodium falciparum* por malária mista na Região Amazônica se comparado ao ano anterior (2019; 17.144 casos), o que constituiu de preocupação para o Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) do Ministério da Saúde, visto que essa espécie parasitária possui maior probabilidade de evoluir para casos graves. Em 2021, os dados epidemiológicos sobre está problemática, ainda que preliminares, mostraram uma discreta redução em 0,6%.

Nos formulários do Sistema de Informação do SIVEP_Malária, designa-se malária não falciparum quando na gota espessa se identificam e/ou no distendido sanguíneo as seguintes espécies parasitárias: *Plasmodium vivax* (V), *Plasmodium malariae* (M) ou *Plasmodium ovale* (O) (este último em pacientes que tenham história de viagem para o continente africano, haja vista essa espécie não ser encontrada no Brasil). *Málaria falciparum* (F) designa o achado de formas assexuadas do *Plasmodium falciparum*, gametócitos de *Plasmodium falciparum* (Fg). Malária mista quando se encontram diferentes combinações de plasmódio, registrando-se em primeiro lugar a espécie dominante: V+Fg para formas de *P. vivax* + gametócitos de *P. falciparum*; F+V para *P. falciparum* + *P. vivax*; F+M para *P. falciparum* + *P. malariae*; V+M para *P. vivax* + *P. malariae*.

Na Amazônia Legal, a malária tem distribuição heterogênea nos nove estados que a compõem ocorrendo mais na zona rural que na urbana. No ano de 2020, por exemplo, observou-se redução de 13,3% dos casos de malária da zona rural (58,403 casos/2019) quando comparado aos 5,4% para a área indígena (48.242/2019).

Na abordagem logística de controle da malária as aldeias indígenas, assentamentos e garimpos constituem áreas especiais de atenção pela maior dificuldade de diagnóstico, tratamento e controle dos casos da doença. Entre 2020 e 2021, nas aldeias indígenas e garimpos foram observados aumento dos casos de malária por *Plasmodium falciparum* e malária mista, respectivamente de 24,9% (11.367 casos) e 17,4 (3.569 casos).

Os casos importados de malária de outros países para o Brasil também fazem parte do espectro epidemiológico dessa doença, objetivando o imediato diagnóstico dos casos suspeitos (que está diretamente atrelado ao tratamento precoce, reduzindo-se assim as chances da malária evoluir para quadros graves, com aumento do percentual de óbitos). No ano de 2021, de acordo com dados preliminares, o Brasil notificou 1.350 casos de malária importados de outros países, sendo 93,0% (1.256 casos) notificados na região amazô-

nica e 7% (94 casos) na extra-amazônica. Países das Américas (Bolívia, Colômbia, Equador, Guiana, Guiana Francesa, Nicarágua, Peru, Porto Rico, Suriname e Venezuela) contribuíram com 74,3% desses casos importados.

Dos 510 casos de malária notificados na região extra-amazônica em 2021, 62,9% (321) foram importados de outras unidades federativas do país, um percentual bem superior aos 5,9% (8.124) dos casos importados de outros estados do Brasil para aqueles estados que compõem a Amazônia.

Em área não endêmica para malária como na extra-amazônia, o diagnóstico constitui um desafio adicional para o controle da malária, haja vista que a febre, principal manifestação clínica da doença, pode ser confundida com outras síndromes febris agudas sistêmicas, com reflexos negativos sobre o tratamento imediato (com consequente retardo no desaparecimento dos sinais e sintomas apresentados pelos pacientes) e sobre o controle de transmissão da doença, ao manter por mais tempo viáveis na circulação periférica os gametócitos, formas sanguíneas responsáveis pela transmissão do plasmódio aos vetores do gênero Anopheles (presentes em todo o território nacional).

No Brasil, a malária é uma doença de notificação obrigatória ao SIVEP_ Malária (Serviço de Vigilância Epidemiológica da Malária) do Ministério da Saúde, com registro de até 24 horas (imediato) se ocorre na extra-Amazônia e de até sete dias para a Amazônia (Portaria GM/MS n.º 4206, março, 2022).

Com a política atual de eliminação da malária em todo o território brasileiro, torna-se ainda mais relevante estimar o risco de adoecer por malária em cada munícipio do Brasil, com a perspectiva gradual do aumento de municípios sem transmissão da doença. Para essa finalidade, o PNCM utiliza a Incidência Parasitária Anual (IPA) para classificar as áreas de risco para transmissão da malária, não considerando nesse indicador as recaídas e recrudescências determinadas pela doença: muito baixo risco (IPA<1 caso/1.000 habitantes); baixo risco (IPA entre 1 e < 10 casos/1.000habitantes); médio risco (IPA entre 10 e <50 casos/1.000habitantes); alto risco (IPA≥ 50 casos/1.000 habitantes). Assim, em 2021, na região amazônica, 3,6 % (29) dos municípios foram classificados de alto risco, 4,7% (38) médio risco, 7,5% (61) baixo risco e 20,2% (163) muito baixo risco. Os demais 517 (64,0%) municípios amazônicos não registraram transmissão autóctone da doença.

A detecção de surtos de malária na Amazônia (e mesmo na região extra-Amazônia), principalmente em municípios de baixo e muito baixo risco, são de especial importância na fase atual de eliminação da malária, pois tais surtos podem dificultar o planejamento estratégico proposto de eliminação da malária até 2035. Em 2021 foram registrados 1.742 surtos em 126 municípios diferentes, aproximadamente 10,6% a menos que no ano anterior.

A malária adquirida na região de Mata Atlântica costuma ser denominada de malária das bromélias, pela abundância dessa família de plantas nessa área. Na copa das bromélias vivem os mosquitos transmissores, *Anopheles cruzii* e *Anopheles bellator* e, por essa razão, o ciclo natural da doença se estabelece entre os vetores infectados pelo Plasmodium (*Plasmodium simium*) e os macacos. Desse modo, a transmissão para humanos é acidental, principalmente quando as pessoas adentram as matas por lazer (turismo ecológico) ou a trabalho. O *Plasmodium simium* possui muita similaridade com o *Plasmodium vivax* sendo muitas vezes necessário utilizar técnicas moleculares específicas para distingui-los.

Essa particularidade da aquisição da malária na Mata Atlântica, em que se constatam reservatórios não humanos de plasmódio, podendo causar a doença em humanos, constituem um desafio adicional para a meta proposta de eliminação da malária, pois podem representar santuários de transmissão de difícil controle, corroborando para introdução de novos casos de malária em áreas até então sem ocorrência da doença.

Em relação à gravidade da malária, houve aumento no número de internações por malária de 4,9%, comparando-se os anos de 2020 e 2021, respectivamente de 1.457 para 1.528, sendo esse ônus maior na região extra-Amazônia do que na Amazônia. Em paralelo, houve também aumento no número de óbitos (44, em 2020 para 49, em 2021).

Malária e Garimpo

Os garimpeiros são uma população frequentemente em risco para malária, principalmente por tal endemia ocorrer em áreas tropicais. As áreas geográficas relacionadas à malária, pela atividade da mineração são: o sudeste asiático, África Tropical e bacia Amazônica, sendo nesse último destacado o Brasil, Guiana Francesa, Suriname, Colômbia e Peru.

No Brasil, a maior parte dos casos, mais de 99%, ocorre na Amazônia Brasileira. Nessa região o vetor mais prevalente é o *Anopheles darlingi*, devido sua antropofilia, domesticidade e susceptibilidade ao plasmódio.

Fatores que interferem na transmissão da doença são a temperatura, índice pluviométrico, umidade, altitude, vegetação, hábitos, condições de vida, moradia e trabalho das populações. Portanto, temperaturas entre 20 e 30°C e umidade relativa do ar acima de 60% favorecem o ciclo de transmissão, pois a esporogonia ocorre em tempo menor e o mosquito pode sobreviver por mais tempo.

A malária também apresenta forte associação com o uso incorreto do solo, desmatamento de áreas extensas, fatores que ocorrem na mineração, como por exemplo nas áreas de garimpo. Populações vulneráveis, como homens envolvidos no trabalho de mineração podem sofrer malária em sua forma grave, principalmente se não tiverem imunidade preexistente e estiverem consumindo medicamentos antimaláricos de maneira irregular.

Especialmente em atividades de mineração, tipo garimpo, ocorre maior chance de ocorrência de malária, por ser uma atividade informal e ilegal. Pelo fato dos garimpos existirem em áreas remotas e isoladas, com difícil acesso ao sistema de saúde e com resistência aos medicamentos antimaláricos. Então, mudanças importantes no meio ambiente geram um desequilíbrio ecológico que favorece a interação entre o vetor infectado pelo plasmódio e o homem suscetível.

Em um estudo que descreveu a situação da malária em uma área de garimpo (muitos irregulares) na Amazônia, especificamente na cidade de Itaituba (Pará), que têm as características ambientais favoráveis ao ciclo da malária, como altas temperaturas e umidade elevada, mostrou uma prevalência do sexo masculino (71,9%), na faixa etária entre 20 e 39 anos, com 53,3% trabalhando no garimpo, sendo o *Plasmodium vivax* predominante (56,5%).

Portanto, além das condições climáticas, a questão socioambiental tem forte influência na persistência da malária nas regiões de garimpo, mostrando a necessidade de políticas públicas de intervenção na continuidade do ciclo dessa patologia; como orientações de maiores cuidados ambientais, realização planejada desse tipo de mineração, sem desmatamentos irregulares, além da existência de serviços de saúde para detecção e tratamento adequado da malária, principalmente no que tange a regularidade do tratamento, através de programas de educação dessa população específica.

Malária: Manifestações Clínicas

Por ser uma doença febril aguda causada pelo Plasmodium, os sintomas da malária são decorrentes da ação dos parasitas pela passagem nos diversos órgãos como o fígado, onde se multiplicam e posteriormente caem na corrente sanguínea, penetrando as hemácias e rapidamente rompendo-as, liberando ainda mais parasitas na corrente sanguínea e manifestando nesse processo os sintomas típicos da doença.

Os sintomas incluindo febre, cefaleia e calafrio (tríade malárica) aparecem geralmente entre 10 e 15 dias após a infecção e de início podem ser leves e inespecíficos, muitas vezes difíceis de serem reconhecidos como malária, confundindo com outras condições infecciosas ou não, que causem febre principalmente em se tratando de malária não complicada. Daí a importância de, na suspeita clínica realizar diagnóstico preciso e tratamento imediato de acordo com a espécie do plasmódio, reduzindo-se assim as chances de complicações.

O paroxismo febril, com padrão cíclico pode surgir somente após uma semana do início do quadro clínico, embora o padrão clássico de febre intermitente em intervalos regulares (terçã - a cada 48 h; quartã – a cada 72 h) não sejam imprescindíveis, pois qualquer quadro febril, especialmente em área endêmica como na Amazônia deve ser considerado como potencialmente suspeito de malária. Em pesquisa na Amazônia, observou-se que características epidemiológicas como o passado de malária e viagem para área endêmica, em combinação com a tríade da malária podem ser preditores para a identificação dos pacientes com malária, chamando atenção que nesta pesquisa, febre teve uma sensibilidade de 94,6%, concorrendo para o diagnóstico precoce e tratamento imediato dos indivíduos com malária.

Na pesquisa de Setto *et al.* (2022), no município de Itaituba, Pará, Brasil, com adultos infectados por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum*, em relação as manifestações clínicas da malária foi observada a presença da tríade malárica (febre, calafrios, cefaleia) em 55,3% (68/123) dos pacientes. Os sintomas clínicos mais frequentes e de maior intensidade relatados pelos pacientes foram a cefaleia, lombalgia, febre, anorexia, calafrios, artralgia, mialgia, astenia, dor abdominal, sudorese e tontura, que somados totalizaram um escore clínico de 4 a 44 pontos.

O comprometimento do fígado e baço na malária expressa a resposta inflamatória induzida pelo plasmódio nesses órgãos pelo provável grau de imunidade do indivíduo à doença ou até pela demora no diagnóstico. Hepatomegalia e esplenomegalia foram observados em crianças e adolescentes com malária da região Amazônica, com variações de frequência de 29 a 52,5% e 42,6 a 46%, respectivamente.

Anemia na malária pode ocorrer em diversos graus (leve, moderada ou grave) e se deve à lise de hemácias no processo de patogenia do plasmódio. Ocorre principalmente na infância, devido maior risco por deficiência de ferro relacionada a demanda aumentada nessa faixa de crescimento e desenvolvimento, e mesmo pelo encontro frequente de exames parasitológicos positivos para helmintos.

Há trabalhos demonstrando a presença de anemia também em adultos. Ohnishi (2014) encontrou 59% em amostra de 83 pacientes com malária vivax, e Fernandes *et al.* (2008) encontraram 36% de anemia em população predominantemente adulta com malária na Amazônia brasileira.

Os sintomas respiratórios são observados no espectro clínico da malária e foram responsáveis por até 42,7% dos sintomas agrupados de malária não grave em pacientes amazônicos semi-imunes. Existem relatos semelhantes que enfatizam a frequência e o grau

variável de envolvimento pulmonar na malária por P. vivax.

O envolvimento pulmonar é um evento importante na malária não complicada por *P. vivax* na região amazônica, e os sinais e sintomas respiratórios podem levar a um diagnóstico equivocado de pneumonia bacteriana ou viral, especialmente nos casos em que a história epidemiológica não é clara, podendo progredir para complicações respiratórias graves e até o óbito.

Embora a maioria dos casos de malária grave seja causada por infecções por P. falciparum, os casos provocados por *P. vivax* também podem acarretar doença grave e morte. Para melhor compreender o espectro clínico da malária complicada por *P. vivax*, Lacerda *et al.* (2012) em 68 publicações, encontraram as seguintes complicações segundo a frequência: anemia, trombocitopenia e outros distúrbios de coagulação, desconforto respiratório e edema pulmonar, síndrome neurológica (alteração do nível de consciência, convulsões e coma), insuficiência renal aguda, icterícia, malária lgida (choque circulatório), complicações metabólicas (diabetes mellitus e acidose metabólica), malária associada à gravidez, e outras complicações atípicas.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE B. C.; MARTINEZ-ESPINOSA F.; SUÁREZ–MUTIS M. C. Malária. In: **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. COURA JR. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

ANSTEY, N. M. *et al*. Lung injury in vivax malaria: pathophysiological evidence for pulmonary vascular sequestration and posttreatment alveolar-capillary inflammation. **J Infect Dis** 2007, 195:589-596.

ANSTEY, N. M. *et al*. Pulmonary manifestations of uncomplicated falciparum and vivax malaria: cough, small airway obstruction, impaired gas transfer, and increased pulmonary phagocytic activity. **J Infect Dis**. 2002; 185 (9): 1326–34.

BOULOS, M. *et al*. Frequency of malaria relapse due to Plasmodium vivax in a non endemic region (São Paulo, Brazil). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 143-146, mar./abr. 1991.

BRAGA E. M., FONTES C. J. F. Plasmodium – Malária. In: NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**. 11 ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

BRASIL. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO | SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE | MINISTÉRIO DA SAÚDE 2 Volume 53 | N.º 17 | Maio 2022. Panorama epidemiológico da malária em 2021: buscando o caminho para a eliminação da malária no Brasil. Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde (CGZV/DEIDT/SVS).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. v. 3, 1ª ed, Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Guia de tratamento da malária no Brasil** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis – 2. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de Vigilância Epidemiológica**: caderno 10 malária. Brasília, DF, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. **Guia de tratamento da malária no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde. pág. 76 p. 2020. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_tratamento_malaria_brasil.pdf> Acesso em: 20 jul. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Manual de diagnóstico laboratorial da malária** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de diagnóstico laboratorial da malária**. 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 116 p.

BRITO-SOUSA, J. D. *et al*. Clinical Spectrum of Primaquine-induced Hemolysis in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: A 9-Year Hospitalization-based Study From the Brazilian Amazon. Clinical **Infectious Diseases**, [s. l.], v. 69, n. 8, p. 1440-1442, Sept. 2019.

BUERY J. C. *et al*. Review Atlantic Forest Malaria: A Review of More than 20 Years of Epidemiological Investigation. **Microorganisms** 2021, 9, 132. https://doi.org/10.3390/ microorganisms9010132

CAPPELLINI, M. D.; FIORELLI, G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **The Lancet**, v. 371, n. 9606, p. 64-74, 2008.

COMMONS, R. J. *et al*. The effect of chloroquine dose and primaquine on Plasmodium vivax recurrence: a WorldWide Antimalarial Resistance Network systematic review and individual patient pooled meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 18, n. 9, p. 1025-1034, Set. 2018.

COSTA, A. P. *et al*. Diagnóstico tardio de malária em área endêmica de dengue na extra-Amazônia Brasileira: experiência recente de uma unidade sentinela no estado do Rio de Janeiro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 2010. 43(5):571–574. [Acesso em 2º de abril de 2022]. Disponível em: https://doi.org/10.1590/s0037- 86822010000500020

COURA, J. R; SUAREZ-MUTIS, M.; LADEIA-ANDRADE, S. A new challenge for malaria control in Brazil: asymptomatic Plasmodium infection--a review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 3, p. 229-37, 2006.

DAHER, A; *et al*. Evaluation of Plasmodium vivax malaria recurrence in Brazil. **Malaria Journal**, v. 18, n.1, p. 18, 2019.

DESAI, M. *et al*. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. **Lancet Infect Dis**. 2007;7: 93–104. pmid:17251080.

DOMBROWSKI, J. G. *et al*. (2021) Adverse pregnancy outcomes are associated with Plasmodium vivax malaria in a prospective cohort of women from the Brazilian Amazon. **PLoS Negl Trop Dis** 15(4): e0009390. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009390.

DUARTE, E. C.; PANG, L. W; RIBEIRO, L. C.; FONTES, C. J. Association of subtherapeutic dosages of a standard drug regimen with failures in preventing relapses of vivax malaria. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 65, n. 5, p. 471-476, Nov., 2001.

FERNANDES, A. A. M. *et al*. Similar cytokines responses and degrees of anemia in patients with plasmodium falciparum and plasmodium vivax infections in the brazilian amazon region. clinical and vacine immunology. **Clinical and vaccine imunology**, v. 15, n. 4, p. 650-658, apr. 2008.

FIDELIS JÚNIOR, E. S. **Efeito hemolítico da primaquina**. 2019. 1 Fotografia.

FONTES, C. J. F. Malária. In: **SMI**: Série de Medicina Interna- doenças infecciosas. PEDROSO ERP. Rio de Janeiro: Rubio; 2015.

FREY, S. G. *et al*. Artesunate-mefloquine combination therapy in acute Plasmodium falciparum malaria in young children: A field study regarding neurological and neuropsychiatric safety. **Malaria Journal**, [s. l.], v. 9, n. 291, 2010.

GILDER, M. E. *et al*. Primaquine Pharmacokinetics in Lactating Women and Breastfed Infant Exposures. **Clinical Infectious Diseases**, v. 67, n. 7, p. 1000-1007, Oct. 2018.

GOLLER, J. L.; JOLLEY, D.; RINGWALD, P.; BIGGS, B. A. Regional differences in the response of Plasmodium vivax malaria to primaquine as anti-relapse therapy. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 76, n. 2, p. 203-207, Feb. 2007.

KHENG, S. *et al*. Tolerability and safety of weekly primaquine against relapse of Plasmodium vivax in Cambodians with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **BMC Medicine**, v. 13, n. 1, p. 203, 2015.

LACERDA M. V. G. *et al*. Malária. IN: TAVARES, W.; MARINHO, L. A. C. **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. São Paulo: Atheneu, 2015.

LACERDA, M. V. *et al*. Understanding the clinical spectrum of complicated Plasmodium vivax malaria: a systematic review on the contributions of the Brazilian literature. **Malar J** 11, 12. 2012. doi.org/10.1186/1475-2875-11-12

LACERDA, M. V. G. *et al*. Postmortem characterization of patients with clinical diagnosis of Plasmodium vivax malaria: To what extent does this parasite kill? **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, n. 8, p. e67-74, Oct. 2012.

LOPES, T. M. R.; VENTURA, A. M. R. S.; GUIMARÃES, R. J. P. S.; GUIMARÃES, L. H. R. Situação epidemiológica da malária em uma região de garimpo, na região da Amazônia brasileira, no período de 2011 a 2015. **Revista**

Eletrônica Acervo Saúde, Belém, v.25, p.1-8, jul.2019

MAGALHÃES, B. M. L. *et al*. P. vivax Malaria and Dengue Fever Co-infection: A Cross-Sectional Study in the Brazilian Amazon. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 10, p. e3239, Oct. 2014.

MALÁRIA, 2020. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE MINISTÉRIO DA SAÚDE**, Número Especial |Nov. 2020

MARTINS, A. C. *et al*. Side effects of chloroquine and primaquine and symptom reduction in malaria endemic area (Mâncio Lima, Acre, Brazil). **Interdisciplinary perspectives on infectious diseases**, v. 2015.

MCGREADY, R. *et al*. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: A population-based study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 12, n. 5, p. 388-396, May 2012.

MÉNARD, D. *et al*. A worldwide map of Plasmodium falciparum K13-propeller polymorphisms. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], June 2016.

MONTEIRO, W. M. *et al*. G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 109, n. 5, Ago. 2014.

OHNISHI, M. D. O. **Analise do polimorfismo nos genes do TNF alfa e IL 12 beta e manifestações pulmonares em pacientes infectados por Plasmodium vivax.** [Dissertação]. Belém (PA): Universidade Federal do Pará, 2008.

OHNISHI, M. D. O. **Comprometimento pulmonar na malária**: associação com fatores epidemiológicos, imunológicos e variantes do Plasmodium vivax. [tese]. Belém PA): Universidade Federal do Pará, 2014. 29p.

OLIVEIRA T. C.; RODRIGUES, P. T.; DUARTE, A. M. R. C.; RONA, L. D. P.; FERREIRA, U. M. Ongoing host-shift speciation in Plasmodium simium. **Trends Parasitol**. 2021 Nov;37(11):940-942.

ORGANIZACAO PAN-AMERICANA DA SAÚDE – OPAS/OMS,2022. **Malaria** [Acesso em 30 de março de 2022]. Disponível em: https://www.paho.org/pt/topicos/malaria.

PATZ J. A. *et al*. Impact of regional climate change on human health. **Nature**, Madison, v.438, n.17, p. 310- 317, nov.2005.

PEIXOTO, H. M.; MARCHESINI, P. B.; DE OLIVEIRA, M. R. F. Efficacy and safety of artesunatemefloquine therapy for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: systematic review and meta-analysis. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 110, p. 626-36, 2016.

PRICE, L.; PLANCHE, T.; RAYNER, C.; SANJEEV, K. Acute respiratory distress syndrome in Plasmodium vivax malaria: case report and review of the literature. **Royal Society of Tropical Medicine and hygiene**, 2007; 101, 655-659.

REISEN W. K. Landscape epidemiology of vector-borne diseases. **Annu Rev Entomol**, California, v. 55, p. 461-483, jan.2010.

REY, L. **Parasitologia**: parasitos e doenças parasitárias do homem nas Américas e na África. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

SANTANA, M. S. *et al*. High frequency of diabetes and impaired fasting glucose in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Western Brazilian Amazon. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 91, n. 1, p. 74-76, July 2014.

SETTO, J. S. *et al*. Association between vitamin D serum levels and clinical, laboratory, and parasitological parameters in patients with malaria from an endemic area of the Amazon. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Vol.:55| (e0077-2021) | 2022. Disponível em: http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822022000100306&script=sci_arttext

SHANKS, G. D; WONGSRICHANALAI, C. Mining-Associated Malaria Epidemics. **Am J Trop Med Hyg**, Enoggera, v. 106, n.1, p. 33-37, nov. 2021.

SILVINO, A. C. R. *et al*. Variation in Human Cytochrome P-450 drug-metabolism genes: A gateway to the understanding of Plasmodium vivax relapses. **PLoS ONE**, California, v. 13, n. 2, p. e0192534, 2016.

SIQUEIRA, A. M. *et al*. Characterization of Plasmodium vivax-associated admissions to reference hospitals in Brazil and India. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 13, p. 57, Mar. 2015.

SIQUEIRA, A. M. *et al*. Slow clearance of Plasmodium vivax with chloroquine amongst children younger than six months of age in the Brazilian Amazon. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 109, n. 5,

p. 540-45, ago. 2014.

SIQUEIRA, A.; MARCHESINI, P.; TORRES, R. M.; RODOVALHO, S.; CHAVES, T. **Malária na atenção básica**. Belo Horizonte: Nescon/UFMG, 2018.

SOUZA, R. M. *et al*. Placental Histopathological Changes Associated with Plasmodium vivax Infection during Pregnancy. **PLoS Negl Trop Dis**. 2013;7: 1–11. pmid:23459254.

UMBERS, A. J.; AITKEN, E. H.; ROGERSON, S. J. Malaria in pregnancy: small babies, big problem. **Trends Parasitol**. 2011;27: 168–175. pmid:21377424.

VAL, F. *et al*. Respiratory Complications of Plasmodium vivax Malaria: Systematic Review and Meta-Analysis. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, 97(3), 733–743. 2017. https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0131.

VENTURA, A. M. R. *et al*. Malária por P. vivax em crianças e adolescentes - aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**, 1999; v. 75, n. 3, p. 187-194.

VENTURA, A. M. R. S. **Anemia da malária por Plasmodium vivax**: estudo clínico e laboratorial em crianças e adolescentes. 2010. 157 f. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) – Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

WHITE, N. J.; PUKRITTAYAKAMEE, S.; HIEN, T. T.; FAIZ, M. A.; MOKUOLU, O. A.; DONDORP, A. M. Malaria. **Lancet**. 2014 Feb 22;383(9918):723-35. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60024-0.

WORLD HEALTH ORGANIZATION W. **World Malaria Report**, 2019.

YANOW, S. K.; GAVINA, K.; GNIDEHOU, S.; MAESTRE, A. Impact of Malaria in Pregnancy as Latin America Approaches Elimination. **Trends Parasitol**. 2016;xx: 1–12. pmid:26875608.

ZUROVAC, D. *et al*. Health systems readiness and management of febrile outpatients under low malaria transmission in Vanuatu. **Malar J** 14, 489 (2015). https://doi.org/10.1186/s12936-015-1017-4.

ISBN: 978-65-6068-146-0