



Revisões narrativas

da 32ª Semana Acadêmica de Medicina - UPF

Organizadores

Giovanni Gosch Berton | Letícia Bertuzzi Dagnese |

Vivian Eickhoff Vieira | Vinícius Buaes Dal Maso





UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

Bernadete Maria Dalmolin

Reitora

Edison Alencar Casagrande

Pró-Reitor Acadêmico

Antônio Thomé

Pró-Reitor de Planejamento e Desenvolvimento Institucional

UPF Editora

Editor

Adriano Pasqualotti

Revisão

Cristina Azevedo da Silva

Programação visual

Rubia Bedin Rizzi

Conselho Editorial

Adriano Pasqualotti

Carlos Amaral Hölbig

Claudio Almir Dalbosco

Edson Campanhola Bortoluzzi

Revisões narrativas

da 32ª Semana Acadêmica de Medicina - UPF

Organizadores

Giovanni Gosch Berton | Letícia Bertuzzi Dagnese |

Vivian Eickhoff Vieira | Vinícius Buaes Dal Maso

2024



Copyright dos organizadores

Cristina Azevedo da Silva
Revisão

Rubia Bedin Rizzi
Projeto gráfico e diagramação

Maria Eduarda Andres
Identidade visual do evento

Este livro, no todo ou em parte, conforme determinação legal, não pode ser reproduzido por qualquer meio sem autorização expressa e por escrito dos autores. A exatidão das informações e dos conceitos e as opiniões emitidas, bem como o uso das imagens, são de exclusiva responsabilidade dos autores.

CIP – Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

S471r Semana Acadêmica de Medicina (32. : 2023 : Passo Fundo, RS)
Revisões narrativas da 32ª Semana Acadêmica de Medicina – UPF
[recurso eletrônico] / organizadores Giovanni Gosch Berton ... [et al.] –
Passo Fundo : EDIUPF, 2024.
2.200 KB ; PDF.

Modo de acesso: www.upf.br/upfeditora
ISBN 978-65-5607-076-6 (E-book)

Demais organizadores da obra: Leticia Bertuzzi Dagnese, Vivian Eickhoff Vieira, Vinicius Buaes Dal Maso.

1. Pesquisa educacional. 2. Medicina - Congressos e convenções - Rio Grande do Sul. 3. Medicina - Inovação. I. Berton, Giovanni Gosch, org. II. Dagnese, Leticia Bertuzzi, org. III. Vieira, Vivian Eickhoff, org. IV. Dal Maso, Vinicius Buaes, org. V. Título.

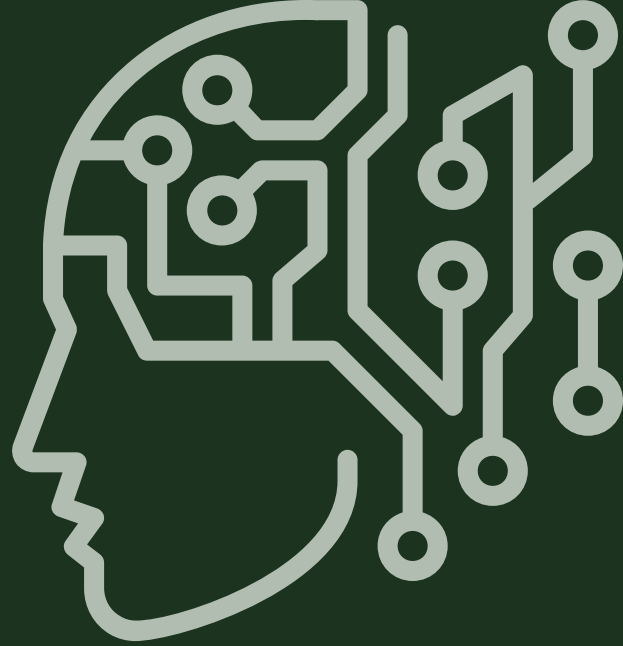
CDU: 61

Bibliotecária responsável Schirlei T. da S. Vaz - CRB 10/1364

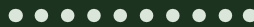


Campus I, BR 285, Km 292,7, Bairro São José
99052-900, Passo Fundo, RS, Brasil
Telefone: (54) 3316-8374





Sumário



Apresentação 7

CAR-T cells: o futuro da terapia celular contra o câncer 9

*Ana Carolina Strapazzon, Eduardo Mendonça Azambuja,
Eloiza Cristina Bringhenti da Silva, Felipe Rahman Mühl,
Francine Ehrhardt Hoffmann, Gabriel Reck Brentano,
Giovanni Gosch Berton, Júlia Hasegawa Rodrigues,
Luciano Luiz Alt, Maria Clara Spadari Guadagnin,
Yohana dos Santos Pohlmann*

Síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar 27

*Giovanni Gosch Berton, Amanda Mello Alves,
Francine Ehrhardt Hoffmann, Fernanda Rafaela da Rocha,
Júlia Caldato, Júlia Hasegawa Rodrigues, Ketelin Roos Tirloni,
Maria Clara Spadari Guadagnin, Maria Eduarda Broco,
Pedro Medeiros Beder Reis, Dionéia Tatsch Bonatto*

**Doença renal do diabetes – do diagnóstico ao tratamento: uma
revisão narrativa 42**

*Maria Eduarda Broco, Letícia Bertuzzi Dagnese,
Mariana Pastre Bortoluzzi, Karoline Scussel Ruhmke,
Larissa Kochenborger*

Ultrassom point-of-care (POCUS): uma necessidade na educação médica52

*Letícia Bertuzzi Dagnese, Maria Eduarda Broco,
Mariana Pastre Bortoluzzi, Karoline Scussel Ruhmke ,
Jeferson da Silva da Silva, Luciana Estacia Ambros*

Seletividade alimentar na infância: causas, consequências e estratégias de intervenção..... 58

*Lara Fabian de Moura, Laura Vargas Halmann,
Bianca Giroto Pasetti, Isadora Turatto Freitas, Natasha Balen*

O manejo das infecções do trato urinário em gestantes: uma revisão narrativa 70

*Gabriela Tagliapietra Hartmann, Gabriela Hoffmann,
Isabeli Miozzo Petry, Luíza Ramos Colpo,
Maria Clara Tonini Pagliarin, Maria Eduarda Andres,
Maria Eduarda Dupond Kindel, Nathália Lorenzoni Costa,
Nathalia Strapazon Mulinari, Tayná Nicole Dietzmann,
Silvane Nenê Portela*

Infecção e tratamento do vírus da Hepatite B76

*Mariana Pastre Bortoluzzi, Letícia Bertuzzi Dagnese,
Maria Eduarda Broco, Karoline Scussel Ruhmke,
Maria Eduarda Caldato, Laura Faistel Marques, Glaucia Sarturi Tres*

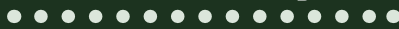
Alterações cardíacas decorrentes da doença de Kawasaki: uma revisão narrativa 89

*Gabriel Orlandi, Júlia Caldato, Luis Gustavo Ramos Raupp Pereira,
Maria Eduarda Caldato, Maria Eduarda Tomasetto,
Mauricio Both, Patrick Bonacina, Paulo Afonso Sausen,
Rafael Borislav Beal Welfer, Renan Mathias Ferreira Saltiel,
Marcos Vinícius Dalla Lana*

Sobre os autores..... 100



Apresentação



A XXXII Semana Acadêmica de Medicina, promovida pelo Diretório Acadêmico Doutor Sabino Arias, do curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF), teve como principal objetivo aproximar práticas de gestão, inovação, ensino, pesquisa, pós-graduação e extensão na área da medicina. Realizado no período de 21 a 31 de agosto de 2023, com o tema “Gestão e Inovação Médica: Oportunidades e Desafios”, o evento buscou consolidar o compromisso social da UPF, oferecendo oportunidades de formação para profissionais críticos, criativos e capacitados no campo da saúde.

A Semana Acadêmica de Medicina surgiu com o propósito de integrar diversos aspectos da formação acadêmica, reunindo temas essenciais como gestão e inovação na prática médica. Ao longo das suas edições, o evento tem evoluído para abordar questões atuais e pertinentes na área da saúde. Em sua trigésima segunda edição, o tema escolhido permitiu que

profissionais e estudantes se reunissem para discutir práticas transformadoras na medicina. Foram abordadas questões como novas tecnologias, modelos de gestão eficazes e inovações que impactam diretamente a prática clínica. O evento contou com a participação de profissionais da área, promovendo a integração entre estudantes, pesquisadores e profissionais do mercado. A programação abrangeu desde a gestão de serviços de saúde até a implementação de tecnologias inovadoras no diagnóstico e no tratamento de doenças.

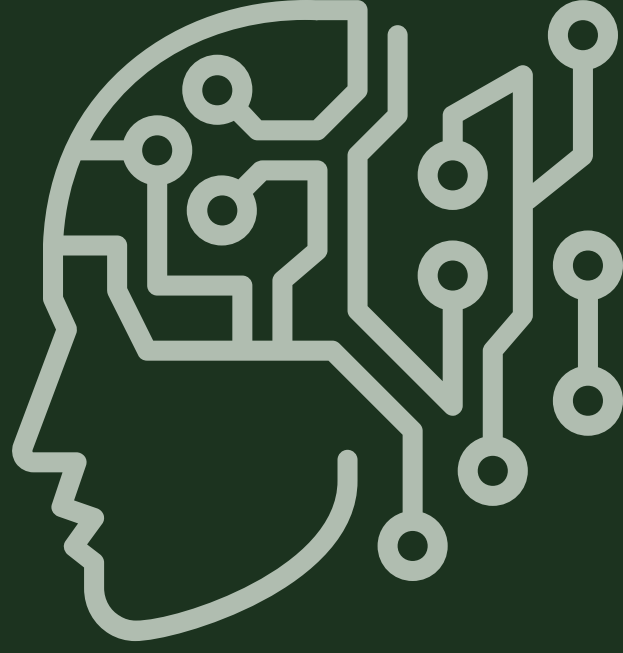
Durante o evento, foram apresentados 15 trabalhos cobrindo diversas áreas da medicina. Além disso, os participantes, tanto apresentadores quanto ouvintes, tiveram a oportunidade de participar de atividades enriquecedoras, incluindo 28 minicursos, que proporcionaram uma visão mais ampla e integrada da prática médica contemporânea.

Este livro é reflexo das discussões e descobertas da XXXII Semana Acadêmica de Medicina, reafirmando o compromisso do Curso de Medicina da UPF em ser um espaço para a construção de práticas sociais no campo da saúde e proporcionando a reflexão sobre o conhecimento gerado e compartilhado na comunidade acadêmica e na sociedade. Por meio da integração entre pesquisa, extensão, graduação e inovação, o evento destacou o papel da instituição em dialogar com a comunidade científica e adaptar suas ações aos desafios da medicina atual.

Mateus Eduardo Giovelli

Presidente do Diretório Acadêmico

Doutor Sabino Arias – 2023



CAR-T cells: o futuro da terapia celular contra o câncer



Ana Carolina Strapazon

Eduardo Mendonça Azambuja

Eloiza Cristina Bringhenti da Silva

Felipe Rahman Mühl

Francine Ehrhardt Hoffmann

Gabriel Reck Brentano

Giovanni Gosch Berton

Júlia Hasegawa Rodrigues

Luciano Luiz Alt

Maria Clara Spadari Guadagnin

Yohanna dos Santos Pohlmann

Introdução

As terapias celulares representam uma revolução no tratamento do câncer, trazendo novas esperanças para pacientes com doenças oncológicas de difícil controle. Entre essas inovações, a terapia com células T do receptor de antígeno quimérico, conhecidas como CAR-T *cells* (*Chimeric Antigen Receptor T cells*), emergiu como uma das mais poderosas abordagens de terapia imunológica celular na batalha contra malignidades hematológicas, transformando a perspectiva de combate ao câncer de forma personalizada e altamente eficaz (1,2). Desde 2017, seis terapias com células CAR-T foram aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) (1).

A terapia com CAR-T *cells* pertence a uma nova classe de produtos medicinais, que são geneticamente modificados a partir de células T e passam por terapia genética para recuperar a capacidade de identificar e destruir células cancerígenas específicas, como as presentes em leucemias e linfomas (2). Essa abordagem terapêutica promissora redireciona o sistema imunológico do paciente para combater o câncer de forma altamente seletiva e eficaz, representando um avanço significativo no tratamento de neoplasias que são difíceis de controlar (3).

Nesta revisão narrativa, exploraremos o conceito das CAR-T *cells*, a história e o desenvolvimento dessas células especializadas, seu mecanismo de ação, suas indicações de uso, além de tópicos detalhados sobre prognóstico e complicações. Ademais, abordaremos os avanços clínicos e a disponibilidade das CAR-T *cells* no Brasil. Esta revisão tem o objetivo de proporcionar uma visão abrangente sobre as CAR-T *cells*, consolidando

conhecimentos relevantes, artigos e estudos científicos. Espera-se que a compreensão dessa abordagem terapêutica inovadora inspire novas pesquisas e aprimoramentos tecnológicos, contribuindo com a expansão de opções terapêuticas para pacientes com câncer em estágios avançados.

História da técnica CAR-T cells

O termo câncer é utilizado para descrever um conjunto de doenças que tenham como característica em comum o crescimento desordenado de células anormais, que acabam destruindo os tecidos do corpo (4). Ao longo dos anos, diversos tipos de tratamentos foram desenvolvidos em prol da cura e terapêutica dessa condição, sendo inegável que o sistema imunológico é um dos principais atuantes no combate ao câncer. Atualmente, com as tecnologias laboratoriais e os avanços na terapia celular, tornou-se possível a modificação genética de células imunes para atingir diretamente as células doentes.

Na década de 1950, pesquisas comprovaram que as células cancerígenas possuem antígenos específicos, que não estão presentes nas células saudáveis. Isso possibilitou o desenvolvimento do método de uso de células adotivas (ACT) como forma de tratamento (4). Esse método consiste na retirada de células do sistema imunológico do próprio paciente, ou de um doador compatível; nesse caso, trata-se das células T a serem coletadas, uma vez que elas são responsáveis por toda resposta imune do organismo. Somado a isso, deve-se utilizar os antígenos quiméricos, ou células CAR, para capacitar essa célula imune de maneira que ela possa ser mais efetiva no combate ao câncer. As

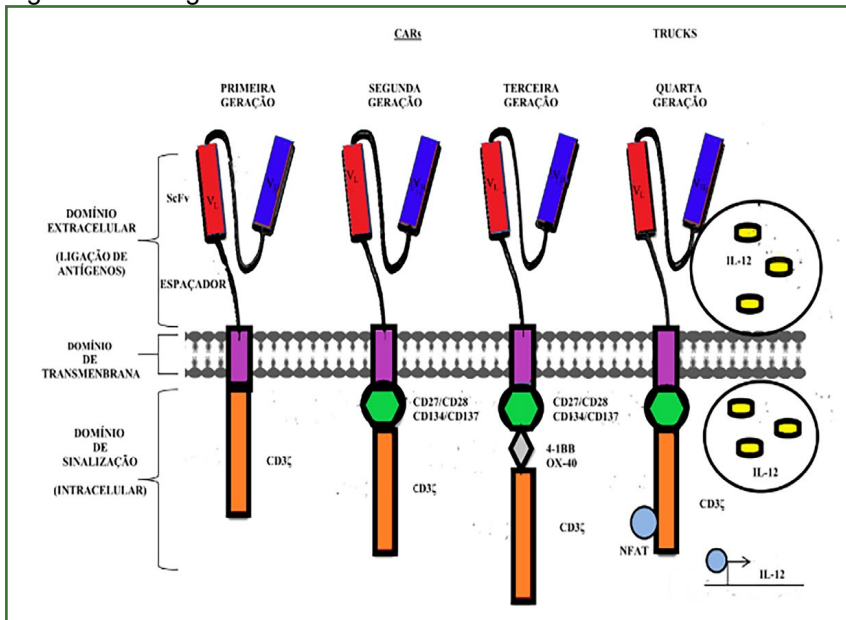
células CAR são receptores projetados para gerar uma especificidade para a busca das células-alvo. Desse modo, os antígenos quiméricos são introduzidos geneticamente nas células T por meio do lentivírus, que tem seu RNA modificado para ser usado como vetor dos genes CAR, que são liberados nas células imunes que foram retiradas do paciente. Após esse processo, as células T modificadas são novamente infundidas no paciente, com o objetivo de atacar diretamente as células cancerígenas (5).

Em 1990, começaram os estudos para editar geneticamente as células T, utilizando o receptor de antígenos quiméricos (CAR) (6). Entretanto, foram necessários anos de pesquisa e desenvolvimento desse método, até que, em agosto de 2017, fosse aprovada pela FDA a primeira terapia utilizando a técnica CAR-T. Denominado Kymriah® (Tisagenlecleucel), esse tratamento medicamentoso foi inicialmente utilizado em casos de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), tanto em pacientes adultos como em crianças. Com o tempo, também foi aprovada a Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel), um medicamento com forma mais avançada de terapia gênica, podendo também atuar em Linfoma Não Hodgkin (LNH) (5). Todas essas terapias tiveram sua eficácia avaliada por meio da clínica dos pacientes, por acompanhamento durante todo o tratamento. Em 2022, a Anvisa liberou o primeiro ensaio clínico no Brasil, realizado pelo Hospital Israelita Albert Einstein, que desenvolve terapias gênicas em âmbito nacional com as células CAR-T.

A terapia celular com CAR-T *cells* foi evoluindo ao longo dos anos e tornando-se mais eficiente. Com esse avanço, foi dividida em quatro gerações para ser melhor explicada e distinguida. Na primeira geração, foram utilizadas como sinalização

as células CD3, que, embora tenham apresentado resultados satisfatórios na destruição das células-alvo, mostraram-se ineficientes em alguns estudos clínicos específicos. Na segunda e terceira gerações, foram utilizados os sinalizadores CD3 e RCT, além de outros receptores, como CD28, 4-1BB (CD137) ou OX40 (CD134), que funcionam como coestimuladores (6). Na quarta geração, atualmente em uso, foram adicionadas as Interleucinas 12 (IL-12) na base da segunda geração, juntamente com citocinas (TRUCKS) na composição, objetivando ativar as células T e ativar e atrair outras células do sistema imune que estariam inativadas, promovendo uma ação colaborativa na eliminação das células-alvo (7).

Figura 1 – Design de células CAR-T



Fonte: Pereira e Oliveira (4, p. 1115).

Muitos pacientes com câncer não respondem aos tratamentos convencionais, como a quimioterapia e a terapia gênica. Contudo, com o avanço das terapias com células T (especialmente com CAR-T *cells*), pacientes com linfomas, em particular, ganharam uma chance de sobrevivência que antes não existia (8). É inegável a evolução no combate ao câncer com o uso das novas tecnologias baseadas em células CAR, que também já estão contribuindo em outras áreas não oncológicas, como nos tratamentos de doenças autoimunes, infecções virais e distúrbios metabólicos.

Mecanismo de ação

O sistema imunológico, que defende o corpo humano de infecções e doenças, é composto por diferentes células com funções distintas, entre elas as células T. Essas células são responsáveis por percorrer o corpo em busca de agentes desconhecidos, possuindo receptores especializados em reconhecer e aderir à superfície de agentes desconhecidos, células anormais ou infectadas. No interior da célula T, os receptores formam uma cadeia complexa para sinalizar a sua devida ativação, após se aderir ao agente estranho, a fim de liberar substâncias que irão destruí-lo. Logo, as células T desempenham um papel essencial na defesa do organismo, sendo capazes de diferenciar entre células normais e anormais (9).

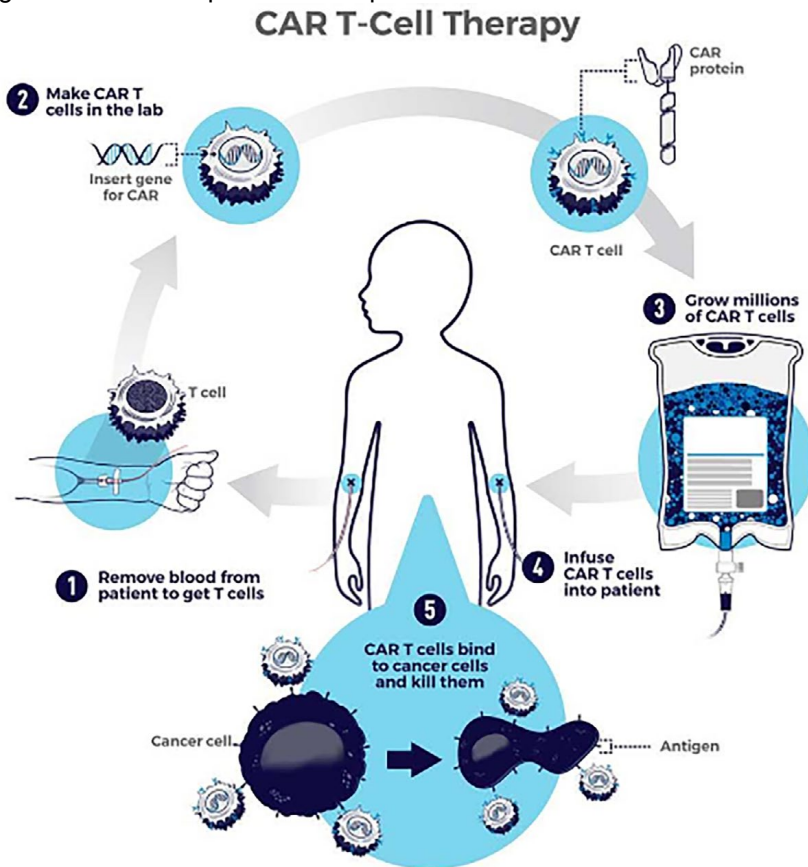
As células cancerígenas apresentam mudanças no seu DNA que as tornam diferentes das células saudáveis. No entanto, o sistema imunológico tem dificuldade em reconhecê-las e destruí-las. Isso ocorre porque os tumores podem não expres-

sar neoantígenos que são imunogênicos ou falhar na expressão de moléculas coestimulatórias necessárias para a ativação das células T (10). Além disso, certos tumores expressam de forma deficiente ou não expressam o complexo principal de histocompatibilidade (do inglês *major histocompatibility complex* – MHC), o que dificulta ainda mais a ação do sistema imune em combatê-los.

Uma abordagem para remediar esse escape da vigilância imunológica por parte dos tumores é o tratamento com CAR-T cells, que tem o intuito de reeducar as células T do próprio paciente, tornando-as mais eficazes na identificação e no ataque de células cancerígenas (11). O processo é feito com a filtração do sangue do paciente por uma máquina que coleta células T e outras células do sistema imunológico. Em um ambiente laboratorial, são utilizados antígenos quiméricos para capacitar essas células imunes de maneira que possam ser mais efetivas no combate ao câncer. Esses antígenos, feitos a partir de *lentivirus* com RNA modificado, entram em contato com as células T, ligando-se aos seus receptores; após, são levados ao seu interior, introduzindo o RNA modificado, que contém as instruções para as células produzirem os receptores de antígenos quiméricos (CARs), tornando-as CAR-T cells (5). Esses receptores localizam-se na superfície das células e organizam-se para reconhecer e se aderir às células cancerígenas de um paciente, via receptor de antígeno quimérico anti-CD19. No interior das células, o domínio de sinalização inicia uma cadeia de reações que ativam a função de destruir as células cancerígenas. Em seguida, essas CAR-T cells, especialmente feitas para um paciente individualizado, são reproduzidas em laboratório e, quando atingido um

número suficiente, são reintroduzidas no paciente. Uma vez no corpo, os receptores especializados permitem que as *CAR-T cells* localizem e reconheçam o câncer do paciente, ligando-se diretamente aos marcadores das células cancerígenas, superando a necessidade do MHC para realizar essa conexão. A ativação dos domínios de ligação no interior das células inicia uma cadeia de eventos que estimulam a eliminação do câncer (12).

Figura 2 – Passo a passo da terapia *CAR-T cells*



Fonte: National Cancer Institute (29).

As CAR-T *cells* podem induzir a morte de uma célula cancerígena e prosseguir para a próxima em um ciclo que pode ocorrer diversas vezes, demonstrando-se, assim, muito eficientes na luta contra o câncer (13). Dessa forma, tornam-se uma terapia que abre novos caminhos no tratamento de tipos de câncer nos quais os protocolos atuais falham em controlar a doença.

Indicações

O tratamento com CAR-T *cells* é um novo pilar progressivo na terapia de células imunológicas para o câncer (14). As intervenções com células quiméricas do receptor de antígeno T, que combinam domínios de reconhecimento de antígeno e sinalização de células T, são uma opção de tratamento para malignidades hematológicas. Nessa direção, seis produtos diferentes foram aprovados pela FDA, como Idecabtagene Vicleucel (idecel) e Cilta-cel (15).

No Brasil, a Anvisa aprovou duas terapias com CAR-T *cells* (15). O Tisagenlecleucel pode ser usado em pacientes pediátricos e adultos jovens (até 25 anos de idade) com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B refratária ou a partir da segunda recidiva, além de adultos com Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica (16). Outro produto aprovado foi o Citacabtagene Autoleucel (cilta-cel) para pacientes com mieloma múltiplo que não responderam ao tratamento com as três classes de medicamentos indicados para esse tipo de câncer (agentes imunomoduladores, inibidores de proteassoma e anti-

corpos monoclonais) e cuja doença recidivou, já não respondendo aos tratamentos disponíveis (17).

Complicações

Embora a terapia com células CAR-T tenha demonstrado resultados positivos contra neoplasias do sangue e do sistema linfático, a eficácia do tratamento não se estendeu ao combate de tumores sólidos, sendo necessárias alternativas para melhorar o desempenho da técnica nesses casos (3). Além disso, efeitos colaterais indesejados continuam sendo um obstáculo.

A principal reação adversa associada a essa terapia hematológico-oncológica é a síndrome de liberação de citocinas (SLC), cujo quadro clínico é caracterizado por sintomas que vão desde uma gripe leve até febre alta, hipotensão, hipóxia e eventos neurológicos. O paciente desenvolve a SLC no intervalo de dias a semanas após a infusão das células CAR-T, experimentando uma versão mais intensa da síndrome se a carga tumoral estiver alta. Apesar de estar descrita na literatura como temporária e reversível, há casos de fatalidade (19, 20). Ademais, a segurança do tratamento em longo prazo carece de evidências, e o impacto em uma eventual gestação também é desconhecido (7).

Disponibilidade no Brasil

Os primeiros estudos sobre a terapia baseada em células CAR-T e seus resultados positivos no combate ao câncer e às doenças autoimunes já levantavam a expectativa de que, em um futuro próximo, sua aplicação poderia ser expandida e aplicada em escala global (10). O alicerce da implantação dessa te-

rapia em território brasileiro surgiu em 2021, quando a Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) desenvolveu um projeto que objetivava elaborar estratégias para um consenso no uso da terapia baseada em células CAR-T, com enfoque especial em tornar a tecnologia acessível ao maior número possível de pessoas através do Sistema Único de Saúde (SUS).

Em 2022, o tratamento chegou ao Brasil. O Kymriah® (Tisagenlecleucel), da empresa Novartis Biociências S.A., utilizado para tratamento de câncer hematológico, foi o primeiro produto de terapia baseada em células CAR-T com registro sanitário pela Anvisa. Em seguida, foi aprovado o Carvykti® (Ciltacabtageno Autoleucel), da empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., destinado ao tratamento de mieloma múltiplo. A segurança dos produtos foi avaliada por meio de ensaios clínicos multicêntricos, e o processo de fabricação dos componentes ativos e do produto final recebeu a Certificação de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) da Anvisa.

Os testes com a terapia celular com CAR-T *cells* em condução no Brasil ainda se encontram associados a estudos registrados em outros países (21), uma vez que as células retiradas são enviadas aos Estados Unidos e, depois, voltam para o paciente. Portanto, pode-se afirmar que esse método de tratamento ainda se encontra em fase experimental. Em decorrência disso, os pacientes participantes dos estudos no país foram tratados quando o câncer já não apresentava alternativas terapêuticas.

Segundo nota da Anvisa, o tratamento baseado em células CAR-T não é uma terapia de rotina e não se aplica a todo tipo de câncer, e estudos adicionais precisam ser conduzidos. Assim,

visando aprimorar a terapia e torná-la inclusiva, em 2022 foi iniciado um projeto-piloto de cooperação técnica e regulatória para o desenvolvimento de produtos de terapia avançada de interesse do SUS, no qual a terapia gênica está incluída. Esse fato pode abrir portas para a implantação segura e multicêntrica desse tratamento em território nacional.

É inegável que, com o avanço e o aprimoramento dos estudos, aliados à expansão para o SUS, a terapia baseada em células CAR-T tem a possibilidade de se tornar uma alternativa no combate ao câncer e às doenças autoimunes no Brasil.

Prognóstico

O estudo de CAR-T *cells*, que iniciou na década de 1950, com base nos resultados promissores de ensaios clínicos iniciais e estudos observacionais, apresenta uma alternativa na abordagem terapêutica de certos tipos de câncer, como Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) e Linfoma B de Células Grandes (LGBC). Além disso, avança nos estudos de tratamento de mieloma múltiplo e Leucemia Mieloide Aguda (22). Entretanto, não se trata de uma terapia indicada para todas as patologias oncológicas, apresentando, inclusive, resultados insatisfatórios no tratamento de cânceres sólidos (como câncer de mama e de próstata) e tumores com antígenos heterogêneos (23).

Os tratamentos com CAR-T *cells* já são realidade em alguns casos, sendo os Estados Unidos o país com o maior número de tratamentos aprovados (quatro protocolos em ação na atualidade) e o primeiro a fazê-lo. A FDA aprovou, em 30 de agosto de 2017, o primeiro tratamento com CAR-T *cells*, o Tisagenle-

cleucel (Kymriah®) (24). Logo após, ocorreu a aprovação dos principais tratamentos que existem atualmente: Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta®), Brexucabtagene Autoleucel (Tecartus®), Lisocabtagene Maraleucel (Breyanzi®) e Idecabtagene Vicleucel (Abcema®). Por fim, o Ministério da Saúde do Japão aprovou o tratamento com Relmacabtagenese Autoleucel (relma-cel, JCAR017®) (24).

Esse novo tratamento cria um prognóstico favorável para muitos casos que, até então, não demonstravam uma terapêutica adequada, além de beneficiar pacientes que não apresentavam ou deixaram de apresentar resposta aos demais tratamentos. É válido ressaltar que o tratamento com CAR-T *cells* também apresenta muitos efeitos adversos, sendo necessária a avaliação de características específicas, como o tipo de câncer e o estado do paciente, além do altíssimo custo atual do tratamento (superior a R\$ 2 milhões no ano de 2023) (25). Contudo, os prognósticos são excelentes, como no caso do Brasil, que apresentou 14 pacientes tratados por meio de verbas da Fapesp, dos quais todos obtiveram remissão de pelo menos 60% dos tumores (26).

Conclusão

O tratamento com CAR-T *cells* para pacientes com tumores tem demonstrado resultados promissores, principalmente quando relacionado à Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) e ao Linfoma B de Células Grandes, além de mostrar potencial no tratamento futuro do mieloma múltiplo e da Leucemia Mieloide Aguda (22). Nesse sentido, o desenvolvimento dessa técnica gera esperança terapêutica para diversas doenças, principalmente

oncológicas, que muitas vezes são órfãs de um tratamento eficaz entre os disponibilizados habitualmente no meio médico.

No entanto, ainda há muitos desafios a considerar ao analisarmos essa técnica de terapia gênica (10). Apesar dos efeitos adversos encontrados nos ensaios clínicos realizados, esses devem ser considerados na escolha dessa terapêutica para o paciente. Além disso, por se tratar de um tratamento individualizado, o custo elevado da técnica inviabiliza a sua disseminação como opção para muitos indivíduos que estariam aptos a recebê-lo, impedindo uma alternativa terapêutica e uma possível cura para esses pacientes. Assim, a qualidade elevada dos produtos CAR-T precisa ser assegurada mediante a otimização de protocolos, e a segurança em longo prazo requer estudos futuros, além da necessidade do desenvolvimento de métodos capazes de diminuir os custos e assegurar esse tratamento para o maior número de pacientes que possam se beneficiar (27).

Referências

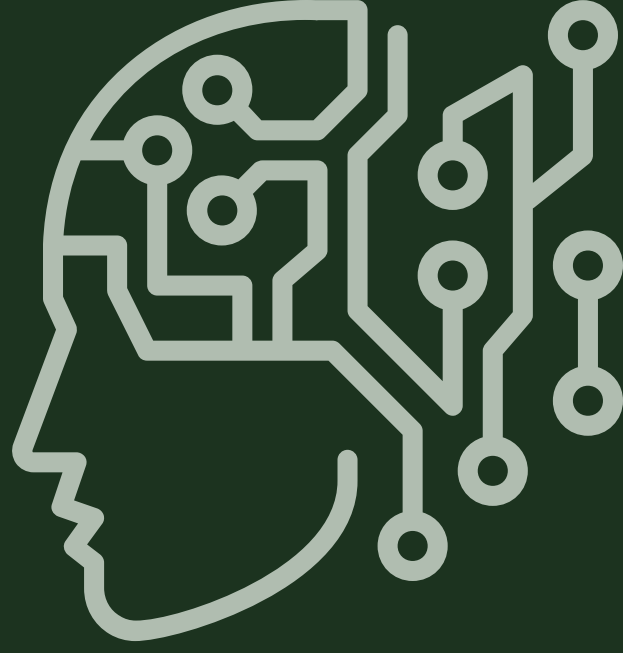
1. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018 mar; 359(6382):1361-1365. DOI:10.1126/science.aar6711 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aar6711>.
2. Kroger N, Gribben J, Chabannon C, Yakaoub-Agha I, Einsele H. *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*. 1. ed. Springer; 2022. DOI:10.1007/978-3-030-94353-0 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-94353-0>.
3. Marofi F, Motavalli R, Safonov VA, Thangavelu L, Yumashev AV, Alexiou A, et al. CAR T cells in solid tumors: challenges and opportunities. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(81). DOI:10.1186/s13287-020-02128-1 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02128-1>.

4. Pereira V da C, Oliveira PAF de. Definição das terapias celulares com receptores de antígenos quiméricos (CAR), receptores de células T (TCR) e linfócitos infiltrantes de tumor (TIL). *Perspectivas futuras para a cura do câncer*. *Braz J Hea Rev*. 2019;2(2):1105-24. [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/1307>.
5. Rocha MCS. *Terapia com células CAR-T: um avanço na imunooncologia [Trabalho de Conclusão de Curso]*. Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde e da Educação; 2018. [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/211002169.pdf>.
6. Cuenca JA, Schettino MG, Vera KE, Tamariz LE. Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos: revisión de la literatura. *Gac Mex Oncol*. 2022 mar;21(1):17-25. DOI:10.24875/j.gamo.21000181 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.24875/j.gamo.21000181>.
7. Zhang C, Liu J, Zhong JF, et al. Células CAR-T de engenharia. *Bio-mark Res*. 2017;5(22). DOI:10.1186/s40364-017-0102-y [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40364-017-0102-y>.
8. Theimer S. O que é a terapia de células T com receptor de antígeno quimérico? *Mayo Clinic News Network [Internet]* [Acesso em: 6 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://newsnetwork.mayoclinic.org/pt/2022/12/15/o-que-e-a-terapia-de-celulas-t-com-receptor-de-antigeno-quimerico>
9. Abbas AK, Pillai S, Lichtman AH. *Imunologia celular e molecular*. 8. ed. Elsevier; 2015. [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.evolution.com.br/viewinside/9788535283204>.
10. Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2016 dez;4:92-101. DOI:10.1016/j.omtm.2016.12.006 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2016.12.006>.
11. Stroen E, Vo DD, et al. Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires. *Science*. 2018;359. DOI:10.1126/science.aaf2288 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaf2288>.

12. Moço PD. Estabelecimento de uma plataforma para produção de vetores lentivirais para a modificação de linfócitos T com CAR anti-CD19 [Dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2018. DOI:10.11606/D.17.2018.tde-13092018-153935 [Acesso em: 7 de agosto de 2023].
13. Davenport AJ, Jenkins MR, Ritchie DS, Prince HM, Trapani JA, Kershaw MH, Darcy PK, Neeson PJ. CAR-T cells are serial killers. *Oncoimmunology*. 2015;4(12):e1053684. DOI:10.1080/2162402X.2015.1053684 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2015.1053684>.
14. Jogalekar MP, Rajendran RL, Khan F, Dmello C, Gangadaran P, Ahn BC. CAR T-Cell-Based gene therapy for cancers: new perspectives, challenges, and clinical developments. *Front Immunol*. 2022;13. DOI:10.3389/fimmu.2022.925985 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.925985>.
15. Hungria V, Piérola AA, Filho JS, Crusoe E, Filho RJPM, Maiolino A, Rodríguez-Otero P. CAR-T cell therapy for multiple myeloma: a practical toolkit for treatment in Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2023 abr-jun;45(2):266-274. DOI:10.1016/j.htct.2022.08.002 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.08.002>.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer. 2022. [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-de-cancer>
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Anvisa aprova registro de produto de terapia avançada para câncer. 2022. [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-registro-de-produto-de-terapia-avancada-para-cancer>.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Autorizada pesquisa nacional com células CAR-T para tratar câncer. 2022. [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/autorizada-pesquisa-nacional-com-celulas-car-t-para-tratar-cancer-1>.

19. Gomes BMS, Oliveira GB, Lima CR, et al. As toxicidades que impedem o avanço no tratamento hemato-oncológico com CAR-T cells. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021 out;43 Suppl 1:S473. DOI:10.1016/j.htct.2021.10.815 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.815>.
20. Namuduri M, Brentjens RJ. Medical management of side effects related to CAR T cell therapy in hematologic malignancies. *Expert Rev Hematol.* 2016 maio;9(6):511-513. DOI:10.1080/17474086.2016.1183479 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1183479>.
21. Barros LRC, Costa TQ, Cruz GFA, et al. Systematic Review of Available CAR-T Cell Trials around the World. *Cancers.* 2022 maio;14(11):2667. DOI:10.3390/cancers14112667 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers14112667>.
22. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439-448. DOI:10.1056/NEJMoa1709866 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>.
23. Beatty GL, Haas AR, Maus MV, et al. Mesothelin-specific chimeric antigen receptor mRNA-engineered T cells induce anti-tumor activity in solid malignancies. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(2):112-120. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-13-0170 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0170>.
24. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2531-2544. DOI:10.1056/NEJMoa1707447 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1707447>.
25. O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med.* 2017;9(399):eaaa0984. DOI:10.1126/scitranslmed.aaa0984 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa0984>.

26. Agência Brasil. Tratamento promissor contra câncer é estudado pelo SUS. 2023. [Acesso em: 6 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2023-05/tratamento-promissor-contra-cancer-e-estudado-pelo-sus>.
27. Wang Z, Wu Z, Liu Y, Han W. New development in CAR-T cell therapy. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):53. DOI:10.1186/s13045-017-0423-1 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0423-1>.
28. Instituto Nacional do Câncer (EUA). Células T CAR: Engenharia das Células Imunológicas dos Pacientes para Tratar Seus Cânceres. [Acesso em: 6 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>.
29. National Cancer Institute. CAR T-Cell Therapy Infographic. 2023. [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cell-therapyinfographic>.



Síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar

.....

Giovanni Gosch Berton

Amanda Mello Alves

Francine Ehrhardt Hoffmann

Fernanda Rafaela da Rocha

Júlia Caldato

Júlia Hasegawa Rodrigues

Ketelin Roos Tirloni

Maria Clara Spadari Guadagnin

Maria Eduarda Broco

Pedro Medeiros Beder Reis

Dionéia Tatsch Bonatto

Introdução

A síndrome de enterocolite induzida por proteína alimentar (do inglês *Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome* – FPIES) é uma alergia alimentar, não mediada por IgE, que classicamente acomete crianças e se manifesta por sintomas gastrointestinais tardios após a ingestão de certos alimentos. Na forma aguda da síndrome, a maioria dos pacientes apresenta vômitos e/ou diarreia de repetição cerca de 1 a 4 horas após a ingestão dos alimentos gatilhos, como leite de vaca e derivados de soja. Na forma crônica, pode-se observar anormalidades em exames de laboratório e atraso no crescimento infantil (1). Com o avanço da medicina, o entendimento sobre a FPIES se expandiu, aumentando o conhecimento sobre a fisiopatologia, os mecanismos imunes e os alimentos gatilhos (2).

Além disso, estudos recentes têm reportado casos de FPIES na população adulta, com diferentes sintomas e alimentos envolvidos (3). O diagnóstico é desafiador e baseado principalmente na suspeita clínica do médico e na história do paciente. Muitas vezes, a doença é subdiagnosticada devido à falta de biomarcadores e à frequente negatividade dos testes alérgicos, o que leva a um atraso de 4 a 7 meses no diagnóstico (4). Nesta revisão, visamos fornecer um resumo compreensível e atualizado sobre FPIES, incluindo mecanismos fisiopatológicos, curso clínico, prognóstico e tratamento.

Fisiopatologia

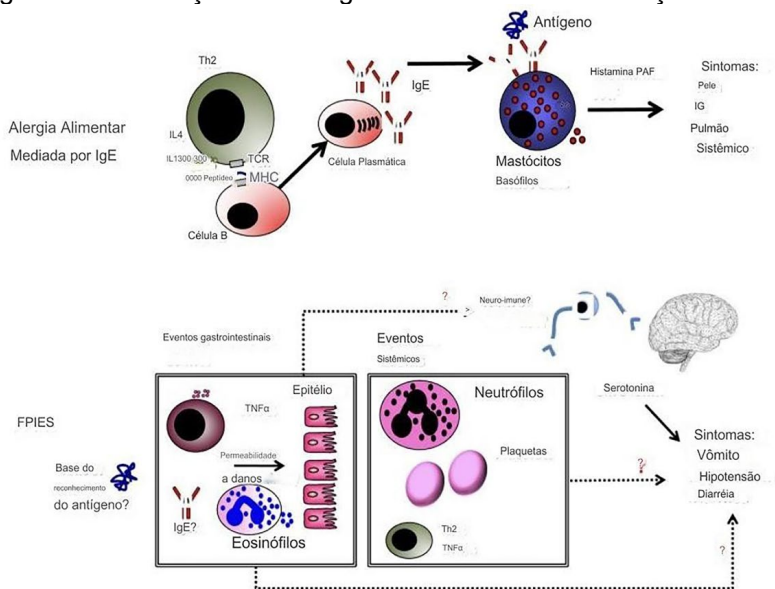
A enteropatia induzida por proteína alimentar é uma desordem gastrointestinal não mediada por imunoglobulina

E (IgE) que afeta bebês e crianças. A forma como ocorre o desenvolvimento da FPIES não é totalmente compreendida (5), porém, estudos revelam que algumas características e processos estão associados a essa condição, como um defeito no sistema imunológico, que desenvolve uma resposta imunológica inata exagerada, resultando em inflamação e dano no tecido do trato gastrointestinal, além de comprometimento da barreira gastrointestinal, permitindo a passagem de proteínas que normalmente seriam bloqueadas, o que provoca uma reação inflamatória (6).

A ingestão da proteína alimentar desencadeadora provoca uma reação inflamatória localizada no revestimento do intestino delgado, resultando em danos às células intestinais e na liberação de substâncias pró-inflamatórias, como células T antígeno-específicas, anticorpos e citocinas (5). Essa resposta inflamatória altera a permeabilidade do trato gastrointestinal, proporcionando o desvio de fluidos para o lúmen do trato e permitindo que outras substâncias prejudiciais atravessem a parede intestinal (7). Além disso, ocorrem alterações nos leucócitos circulantes, especialmente um aumento no número de neutrófilos, o que é considerado um dos critérios de diagnóstico (8).

Ao contrário das alergias alimentares mediadas por IgE, que geralmente causam reações imediatas, os sintomas da FPIES geralmente têm um atraso após a ingestão do alimento desencadeador, frequentemente aparecendo várias horas depois (6). Esse atraso pode estar relacionado à natureza da resposta inflamatória e aos processos imunológicos envolvidos. A fisiopatologia da doença permanece incerta na sua totalidade dos acontecimentos.

Figura 1 – Diferença entre alergia imunomediada em relação à FPIES



Fonte: M. Cecilia Berin (8).

Características clínicas

A FPIES apresenta cinco fenótipos: agudo, crônico, adulto, atípico e durante amamentação exclusiva. A frequência e a dose do alérgeno alimentar determinam se a condição é aguda ou crônica (9). A FPIES aguda ocorre quando a ingestão do alérgeno é de forma intermitente ou quando ele é retirado da dieta e posteriormente repostos. Esse quadro provoca episódios de vômitos repetitivos em projétil, que ocorrem entre 1 a 4 horas após a ingestão do alimento desencadeador. Esses episódios podem ser acompanhados de letargia, hipotonia, palidez, hipotermia, desidratação, choque, acidose metabólica e/ou cianose, sendo esta última por metemoglobinemia (9). A diarreia pode se iniciar aproximadamente 5 horas após a ingestão. Os sintomas

tendem a desaparecer em torno de 24 horas, mas, em casos mais graves, podem estar associados a dor abdominal e diarreia com duração de dias ou semanas (10).

Ao contrário da FPIES aguda, na forma crônica, a ingestão do alimento é frequente, como ocorre com produtos à base de leite de vaca e soja para lactentes. O quadro clínico caracteriza-se por vômitos intermitentes e crônicos, diarreia aquosa, podendo conter muco ou sangue. A condição piora no decorrer de dias e semanas, levando a uma repercussão nutricional negativa, com baixo ganho ou perda de peso (9). Assim como na FPIES aguda, podem ocorrer desidratação, acidose metabólica, hipotensão e choque hipovolêmico (10). As crianças podem iniciar com FPIES crônica e desenvolver sintomas agudos, coincidindo com a reintrodução do alérgeno após um período de exclusão.

O fenótipo mais resistente ocorre em crianças mais velhas e em adultos, podendo envolver reações mais graves, com a FPIES frequentemente associada a frutos do mar e/ou a múltiplos alimentos (5). Os sintomas agudos manifestam-se entre 1 a 4 horas após a ingestão do alimento, incluindo dor abdominal intensa, seguida de vômito e diarreia (11). Em casos extremos, já foi relatada perda de consciência (9,10). Os pacientes geralmente relatam que toleravam o alimento previamente, embora nenhum evento desencadeador tenha sido identificado como causa do desenvolvimento da FPIES. Além disso, em adultos, a predominância é maior em mulheres do que em homens, enquanto em crianças não há distinção de gênero para a prevalência da doença (11).

A FPIES atípica é caracterizada pelo desenvolvimento de teste cutâneo positivo e/ou IgE sérica específica positiva para o

alérgeno alimentar. Sua frequência varia entre 5% e 30% dos lactentes com FPIES induzida por leite de vaca, sendo raramente relatada para outros alimentos (2). Aproximadamente 25% dos pacientes podem apresentar o fenótipo alterado, com evolução para reações alérgicas alimentares clássicas mediadas por IgE ao longo do tempo (2). Conforme alguns estudos, a FPIES atípica causada por leite de vaca é mais persistente, com resolução satisfatória em idade mais avançada em comparação à FPIES clássica (5, 10). Ademais, alguns relatórios expõem uma mudança clássica de alergia alimentar mediada por IgE para o fenótipo FPIES, destacando uma fluidez fenotípica e uma disfunção compartilhada das respostas imunes entre FPIES e alergia alimentar mediada por IgE (5, 10).

A FPIES durante o aleitamento materno exclusivo ocorre quando os sintomas são desencadeados por leite de vaca através da dieta materna. Estudos japoneses sugerem uma frequência de 30% dos lactentes afetados, enquanto outros estudos demonstram que menos de 5% dos bebês são impactados (12, 13, 14). Isso pode representar uma suscetibilidade genética variável para expressar sintomas de FPIES durante a amamentação exclusiva. O quadro clínico é composto por sintomas inespecíficos, como cólicas, refluxo gastroesofágico, diarreia e irritabilidade (10). Dessa forma, os quadros são bastante abrangentes quando se analisa a sintomatologia que a doença pode apresentar. Identificar e considerar um possível diagnóstico de FPIES é cada vez mais necessário no meio médico, para garantir que crianças com essa condição recebam o tratamento adequado para um desenvolvimento saudável.

Diagnóstico

O diagnóstico da FPIES pode ser um desafio, pois essa patologia pode ser facilmente confundida com uma infecção bacteriana (sepsia) ou uma doença viral gastrointestinal (6). O diagnóstico é composto por uma cuidadosa análise da história clínica, identificando sinais e sintomas característicos, além da observação da melhora após a exclusão do alimento suspeito desencadeante e da realização de testes de provocação oral (TPO). Também é importante descartar outras possíveis causas que possam apresentar manifestações semelhantes durante uma avaliação clínica minuciosa.

Para estabelecer o diagnóstico da FPIES, o paciente deve atender ao critério maior, que é a ocorrência de vômitos de 1 a 4 horas após o consumo do alimento suspeito, sem a presença de sintomas respiratórios ou cutâneos mediados por IgE. Além disso, devem ser atendidos três ou mais critérios menores, que incluem palidez, letargia, diarreia, hipotensão e hipotermia, para confirmar o quadro agudo (5). Ademais, é relevante reconhecer que as reações agudas de FPIES geralmente apresentam rápida resolução, ocorrendo em poucas horas, ao contrário da gastroenterite viral, que pode requerer alguns dias para uma recuperação completa.

O TPO é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico (6), mas seu uso é frequentemente reservado para pacientes com história clínica inconclusiva, devido aos riscos inerentes ao procedimento. O TPO também é relevante no acompanhamento, pois possibilita avaliar a aquisição de tolerância ao alimento suspeito. Ele deve ser conduzido sob supervisão médica em am-

biente hospitalar, com acesso venoso periférico, seguido de observação por um período de 2 horas, com retorno em 24 horas. Dependendo da gravidade das reações anteriores, pode ser necessário reservar um leito na UTI para garantir a segurança do paciente. Atualmente, a recomendação é administrar 0,06 g a 0,6 g de proteína alergênica por quilograma de peso corporal, divididos em três doses iguais ao longo de 30 minutos, não excedendo um total de 3 g de proteína (6).

Quanto aos exames complementares, exames de imagem geralmente não são indicados devido à ausência de achados característicos na FPIES. Em exames endoscópicos, podem ser observadas alterações como mucosa friável, ulceração retal e sangramento da mucosa. O material obtido nas biópsias geralmente revela atrofia das vilosidades, edema tecidual, abscessos nas criptas e aumento de células inflamatórias (6). Além disso, o entendimento sobre a FPIES permitiu a utilização do hemograma, identificando a presença de leucocitose com predomínio neutrofílico como um dos critérios diagnósticos durante a fase aguda da doença (15).

Epidemiologia

No Brasil, uma análise precisa da realidade é dificultada pela limitação dos dados sobre a prevalência de alergias alimentares a pequenos grupos populacionais (16). Os estudos publicados geralmente consistem em relatos de casos, e a maioria da literatura disponível é oriunda de uma pequena porção de países (17). Ainda não existem dados sobre a prevalência e a incidência de FPIES no Brasil (16). Relatos crescentes nos úl-

timos anos indicam uma maior conscientização dos pediatras sobre essa condição (18).

No mundo, o leite de vaca é a causa mais comum de FPIES, mas outros alimentos, como soja, arroz e peixe, também são grandes desencadeadores (20). Descobertas recentes indicam que, embora não mediada por IgE, a FPIES está associada a comorbidades mediadas por IgE e atopia em crianças. Um estudo populacional nos EUA revelou uma prevalência consideravelmente maior de condições atópicas entre crianças com FPIES em comparação com a população em geral: 65,3% das crianças com a síndrome foram relatadas pelos pais como tendo uma ou mais alergias alimentares mediadas por IgE, em contraste com apenas 7,3% na população em geral (21).

Em lactentes com menos de 2 anos, a incidência da FPIES foi de 15,4/100.000/ano em um estudo conduzido na Austrália, sendo o arroz o alérgeno mais comumente implicado (14). O primeiro estudo de base populacional foi realizado com mais de 13.000 bebês israelenses, e os autores relataram uma incidência de 0,34%. No Reino Unido, uma pesquisa relatou uma incidência de 0,36% após a realização de uma análise retrospectiva em um serviço de pediatria alérgica em Londres (18).

Dessa forma, o âmbito de pesquisa brasileiro necessita aprofundar seus estudos sobre essa condição, com a coleta de dados e uma maior conscientização sobre a FPIES. Isso é fundamental para avaliar e fornecer conhecimentos fidedignos à realidade da nossa sociedade, a fim de que mais profissionais questionem esse diagnóstico em seus pacientes e, consequentemente, apliquem tratamentos adequados às necessidades.

Tratamento

O tratamento da FPIES aguda é realizado com expansão volêmica agressiva para restaurar a estabilidade hemodinâmica, redução da inflamação intestinal e controle da êmese. Deve-se administrar soro fisiológico em *bolus* na dose de 10-20 mL/Kg, por via endovenosa, para a expansão volêmica. Também podem ser administradas doses de solução salina em casos de manutenção da instabilidade hemodinâmica. Além disso, a hidratação oral é apropriada em reações leves, sendo geralmente tolerada (6).

Em reações graves, o uso de corticosteroides pode ser recomendado, embora não haja consenso sobre sua aplicação entre os profissionais (6). O fármaco de escolha, nesse caso, é a metilprednisolona, na dose de 1 mg/Kg, com um máximo de 60-80 mg, por via endovenosa. Para reduzir a duração dos episódios de vômito, recomenda-se a ondansetrona, um antagonista do receptor de serotonina 5-HT₃, na dose de 0,15 mg/Kg, por via intramuscular ou endovenosa.

O tratamento de manutenção baseia-se na exclusão do alérgeno da dieta (6). A consulta nutricional deve ser recomendada para qualquer paciente, independentemente do número de alimentos que precisam ser evitados. No entanto, essa consulta é imprescindível para aqueles com múltiplos alimentos desencadeadores da FPIES, garantindo assim a adesão à dieta e uma nutrição adequada (5).

História natural da doença/prognóstico

O prognóstico da doença é atualmente considerado bom, com quase todos os casos resolvidos entre 3 e 5 anos de idade, embora a resolução ocorra mais tarde quando há outras formas de alergia (19). No entanto, a evolução da doença depende do tipo de alimento ingerido. Nesse sentido, nota-se que os pacientes com FPIES por leite de vaca ou soja tendem a apresentar resolução da patologia por volta dos 3 anos. Em contraste, quando se trata de alimentos sólidos ou de alergias IgE-mediadas concomitantes, a FPIES apresenta um curso mais prolongado, com maior propensão ao desenvolvimento de alergias adicionais (19). O diagnóstico precoce e a exclusão do alimento da dieta são fundamentais para prevenir terapêuticas inadequadas.

É necessário um acompanhamento rigoroso para determinar o momento em que os alimentos poderão ser reintroduzidos na dieta. No passado, a FPIES era considerada uma doença puramente gastrointestinal, classificada como uma intolerância a um alimento específico. Desse modo, apenas recentemente foi reconhecida como uma entidade clínica distinta, envolvendo mecanismos imunológicos (20).

Conclusão

Apesar de o desenvolvimento da FPIES ainda não ser totalmente compreendido, o tratamento para eventos agudos, reações graves e terapias de manutenção já está bem descrito na literatura. Devido à dificuldade no diagnóstico, torna-se imprescindível a atenção do profissional em relação ao quadro

clínico do paciente, somada ao conhecimento e ao entendimento da doença, suas características e a terapêutica.

Nesse sentido, nas situações em que há persistência de sintomas, mesmo que não tão intensos, é sempre necessário buscar o diagnóstico diferencial com doenças inflamatórias intestinais (16). Assim, previne-se a indicação de terapias inadequadas, além de melhorar a qualidade de vida do paciente e possibilitar seu acompanhamento para a monitorização do quadro e seguimento.

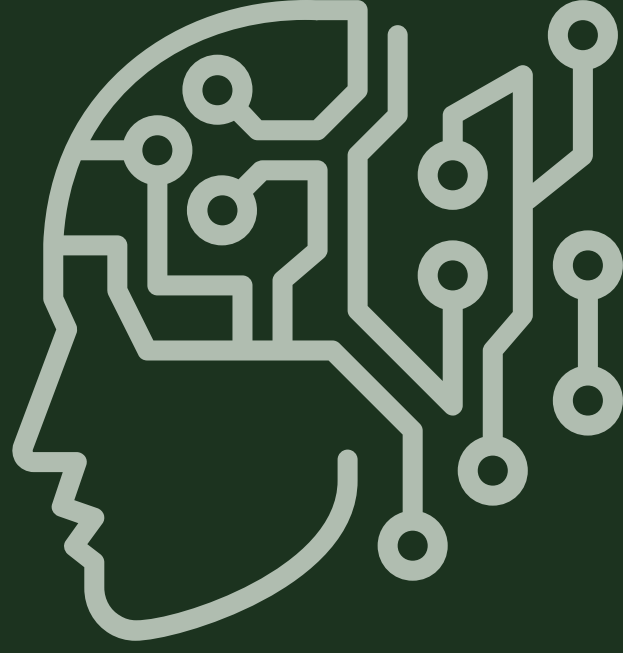
Referências

1. Agyemang A, Nowak-Wegrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):261-271. DOI:10.1007/s12016-018-8722-z [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8722-z>.
2. Calvani M, Alessandri C, Frediani T, Brindisi G, Peroni DG, Luca-relli S, et al. Update on Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Acta Bio-Med Atenei Parm.* 2021;92(S7):e2021231. DOI:10.23750/abm.v92iS7.12394 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.23750/abm.v92iS7.12394>.
3. Anvari S, Ruffner MA. Adult Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Front Allergy.* 2022 May 26;3:889879. DOI:10.3389/fal-gy.2022.889879 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.889879>.
4. Barni S, Vazquez-Ortiz M, Giovannini M, Liccioli G, Sarti L, Cianfe-roni A, Mori F. Diagnosing food protein-induced enterocolitis syndrome. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(1):14-28. DOI:10.1111/cea.13767 [Aces-so em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cea.13767>.
5. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Execu-tive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods

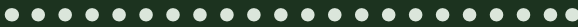
- Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr;139(4):1111-1126. DOI:10.1016/j.jaci.2016.12.966 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966>.
6. Costa YHM, Gutheil-Gonçalves L, Tiemi-Miyakawa D, Rosário CS, Chong-Silva DC, Riedi CA, et al. Síndrome de Enterocolite Induzida por Proteína Alimentar (FPIES): um novo diagnóstico diferencial para alergia alimentar. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(3):259-268. [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo?id=1028.
 7. Sarinho E, Lins MGM. Severe forms of food allergy. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(S1):53-59. DOI:10.1016/j.jpmed.2017.06.021 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.06.021>.
 8. Berin MC. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 May;135(5):1108–1113. DOI:10.1016/j.jaci.2014.12.1948 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1948>.
 9. Silva LR, Machado MC, Bourroul ML, Xavier CC, organizadores. *Tratado de pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 5. ed. v.1. Barueri: Editora Mente Aberta; 2022.
 10. Nowak-Wegrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jan;8(1):24-35. DOI:10.1016/j.jaip.2019.08.020 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.020>.
 11. Gonzalez-Delgado P, Caparrós E, Moreno MV, Cueva B, Fernández J. Food protein-induced enterocolitis-like syndrome in a population of adolescents and adults caused by seafood. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Feb;7(2):670–672. DOI:10.1016/j.jaip.2018.07.028 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.028>.
 12. Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshikawa T, Ovary Z, Matsuda T, et al. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to TH2. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):590-2.e1-6. DOI:10.1016/j.jaci.2012.09.005 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.005>.

13. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Pittman N, Cachero K, Gelis S, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Aug;134(2):382-9. DOI:10.1016/j.jaci.2014.04.008 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.008>
14. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS, Liew WK, Campbell DE. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Nov;140(5):1323–1330. DOI:10.1016/j.jaci.2017.03.027 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.027>.
15. Yonamine GH, Pinotti R. *Alergia alimentar: alimentação, nutrição e terapia nutricional.* Barueri: Editora Manole; 2021.
16. Solé D, Silva LR, Cocco RR, Ferreira CT, Sarni RO, Oliveira LC, et al. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(1):7-38. [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=851.
17. Mehr S, Frith K, Campbell DE. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun;14(3):208–216. DOI:10.1097/ACI.0000000000000056 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000056>.
18. Vila Sexto L. Latest insights on food protein-induced enterocolitis syndrome: An emerging medical condition. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(1):13-23. DOI:10.18176/jiaci.0192 [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0192>.
19. Fonseca SM, Pedrosa C. Síndrome de enterocolite induzida por proteínas alimentares (FPIES). *Enciclopédia Pediátrica Online.* Fev 2023. [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://pedipedia.org/artigo-profissional/sindrome-de-enterocolite-induzida-por-proteinas-alimentares-fpies>.
20. Crus C, Leiria Pinto P, Prates S, Gaspar A. Enterocolite induzida por proteínas alimentares. *Rev Port Imunoalergologia.* 2014 Mai;22:11-21. [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/enterocolite-induzida-por-proteina-salimentares.pdf.

21. Sociedade Brasileira de Pediatria. Diretriz: Síndrome Enterocolite Induzida por Proteínas Alimentares - FPIES. [Acesso em: 7 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/24311eDIRETRIZ_Sindrome_Enterocolite_Induzida_por_Proteinas_Alimentares_-FPIES.pdf.



**Doença renal do diabetes –
do diagnóstico ao tratamento:
uma revisão narrativa**



Maria Eduarda Broco

Letícia Bertuzzi Dagnese

Mariana Pastre Bortoluzzi

Karoline Scussel Ruhmke

Larissa Kochenborger

Introdução

A doença renal do diabetes (DRD) é uma síndrome clínica caracterizada por albuminúria persistente e perda progressiva da função renal, que geralmente se instala cerca de 10 anos após o início do diabetes melito tipo 1 (DM1), mas pode ocorrer também desde o momento do diagnóstico do diabetes melito tipo 2 (DM2). A elevada prevalência de diabetes na população contribui para as altas taxas de DRD, que afeta entre 20% e 50% dos diabéticos, sendo a principal causa de doença renal crônica (DRC) terminal no mundo e a segunda no Brasil (1). Além disso, a DRD associa-se principalmente ao aumento da mortalidade cardiovascular. Dessa forma, evitar sua progressão é fundamental para diminuir a mortalidade e prevenir a perda de função renal (1).

História natural

Em muitos pacientes, a DRD não segue o padrão clássico de hiperfiltração glomerular, progredindo para albuminúria persistente associada com hipertensão e taxa de filtração glomerular (TFG) diminuída. O *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demonstrou que a albuminúria é um processo dinâmico e flutuante, longe de ser linear. Nesse estudo, 40% dos participantes nunca desenvolveram albuminúria, e 60% daqueles que evoluíram para DRC não tiveram albuminúria previamente (2).

Para os pacientes que desenvolvem albuminúria, a microalbuminúria é geralmente a primeira alteração clínica observada. Sem intervenção precoce, a progressão para macroal-

buminúria pode ocorrer em aproximadamente 50% dos casos. A macroalbuminúria, por sua vez, associa-se a um risco dez vezes maior de progressão para DRC em comparação com pacientes com albuminúria normal (1). No entanto, a progressão entre esses estágios de albuminúria não é regra, visto que cerca de 30% dos casos de microalbuminúria podem regredir de forma espontânea ou associada a intervenções terapêuticas (3, 4).

Por sua vez, a queda da TFG é unidirecional e normalmente progride de forma linear até a DRC, quando as complicações da doença aparecem (3). Na DRD, anemia e distúrbios minerais e ósseos surgem mais precocemente em comparação com outros tipos de DRC. Pacientes com diabetes e doença tubulointersticial produzem menos eritropoietina e têm duas vezes mais chances de desenvolver anemia em relação a pacientes com DRC de outras etiologias, mesmo com níveis de TFG semelhantes. Além disso, a insulina é um cofator para o funcionamento do hormônio paratireóideo, e sua deficiência pode estar associada a níveis menores desse hormônio, predispondo os pacientes com DRD a doença mineral óssea adinâmica (5).

As mortes devido a doenças cardiovasculares e infecções são prevalentes e aumentam conforme a progressão da DRC. No estudo UKPDS, o índice de mortalidade entre pacientes com creatinina >2 mg/dL ou que estavam em terapia renal substitutiva foi de quase 20% ao ano (2,4).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da DRD é complexa e heterogênea, com sobreposição de causas e etiologias. Porém, a hiperglicemia de-

semprenha um papel central no desenvolvimento e na progressão da doença. Níveis elevados de glicose no sangue resultam na produção de produtos avançados da glicosilação, um grupo heterogêneo de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos ligados a resíduos glucídicos. Esses produtos metabólicos aberrantes ativam a sinalização intercelular de genes pró-inflamatórios e pró-fibróticos, levando à produção de mediadores para lesão celular (6, 7).

Indivíduos com diabetes mal controlada apresentam TFG mais elevada, traduzindo um relaxamento da arteríola aferente em comparação com a eferente, uma ativação exacerbada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), aumento do fluxo sanguíneo renal e, conseqüentemente, uma elevação sustentada da pressão do sistema. Pressões constantemente altas resultam em hipertrofia do glomérulo e ativação de resposta fibrótica (7).

Além disso, a função tubular tem um grande impacto na hemodinâmica glomerular por meio do *feedback tubuloglomerular*. Observa-se hipertrofia do túbulo proximal, além do estímulo intenso nos cotransportadores de sódio e glicose dos tipos 1 e 2 (SGLT1 e SGLT2). A reabsorção da glicose, do sódio e do cloro aumenta quando há glicemia >180 mg/dL, o que resulta na diminuição de solutos entregues na mácula densa. Conseqüentemente, o tônus da arteríola aferente é reduzido, favorecendo a hiperfiltração glomerular e o aumento da TFG (6, 8).

Essas modificações na hemodinâmica renal causam estresse físico nas paredes dos capilares, nos podócitos e nas células mesangiais, desencadeando uma resposta inflamatória e, posteriormente, fibrótica. À medida que os glomérulos se tor-

nam esclerosados, a TFG diminui, há perda de proteína e, em seguida, evolução para DRC (7).

Fatores de risco

Os fatores de risco para a DRD podem ser classificados em várias categorias, cada uma contribuindo de forma específica para o desenvolvimento e a progressão da condição. Entre os fatores de risco gerais, destacam-se a idade avançada, o gênero masculino e a raça, sendo mais prevalente entre negros, indianos, hispânicos e asiáticos. Ademais, uma história familiar de DRD, hiperglicemia, obesidade, hipertensão, tabagismo e fatores dietéticos, como alta ingestão proteica, também aumentam o risco.

Os fatores de iniciação da DRD incluem doenças renais genéticas, hiperglicemia, obesidade e exposição a substâncias nefrotóxicas. Esses fatores podem desencadear a condição em indivíduos predispostos. Já os fatores de progressão, que contribuem para o agravamento da DRD, são semelhantes aos fatores de risco gerais e incluem raça (negros, indianos, hispânicos e asiáticos), hiperglicemia, obesidade, hipertensão, exposição a nefrotóxicos, tabagismo e dieta rica em proteínas. Entre todos esses fatores, a hiperglicemia e a hipertensão são considerados os mais relevantes (9).

Diagnóstico

O diagnóstico da DRD é tipicamente clínico, e raramente é feita biópsia para confirmá-lo, sendo mais utilizada quando há suspeita de um diagnóstico alternativo. A DRD é geralmen-

te identificada pela presença de elevação de albuminúria e/ou redução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em indivíduos com diabetes, na ausência de sinais ou sintomas de outras causas primárias de lesão renal. Essas manifestações são tipicamente assintomáticas, por isso a avaliação desses dois parâmetros é fundamental para rastreamento e monitoramento da DRD (10).

As diretrizes recomendam a avaliação anual da excreção urinária de albumina e da TFGe em todos os pacientes com diabetes. O rastreamento deve ser iniciado desde o diagnóstico do DM2 e após 5 anos do início no DM1. Em situações específicas, como em indivíduos com DM1 de difícil controle ou na puberdade, o rastreamento deve ser realizado de forma mais precoce (1).

A excreção renal de albumina pode ser estimada por meio de uma amostra isolada de urina e da razão entre albumina-creatina. Considera-se alterada quando a excreção superar 30 mg/g. A organização *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) sugere o uso de três faixas: albuminúria normal, <30 mg/g; albuminúria elevada, 30 mg/g a 300 mg/g (microalbuminúria); e albuminúria muito elevada, >300 mg/g (macroalbuminúria). É necessário realizar pelo menos 2 a 3 coletas de urina em um período de 3 a 6 meses para confirmar a albuminúria. Essa recomendação é dada devido a uma variabilidade individual diária muito grande na excreção de albumina, além de várias condições que podem aumentar a albumina urinária momentaneamente, como hiperglicemia, exercício físico e infecções do trato urinário (10, 12).

A TFG é estimada por meio de equações, sendo a mais usada a equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology* (CK-

D-EPI), e considera-se diminuída quando: <60 ml/min/1.73 m (2, 4). A classificação da DRC leva em consideração os níveis da TFG e os valores de albuminúria. Existe a possibilidade de diferentes combinações dessas variáveis, que podem ter impacto no manejo e no prognóstico do paciente. Independentemente do estágio da TFG, o grau de albuminúria está associado a um risco de doença cardiovascular (DCV), progressão da DRC e mortalidade aumentada (4, 9, 11).

Tratamento

O tratamento baseia-se em:

1. Controle da pressão arterial: é recomendável manter a pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg. Em geral, níveis pressóricos abaixo desse patamar estão associados com redução de mortalidade e prevenção de morbidade cardiovascular, além de diminuir a progressão da DRC em pacientes com albuminúria muito elevada. A terapia anti-hipertensiva inicial consiste em inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA), titulados nas maiores doses toleradas. Combinações de anti-hipertensivos podem ser necessárias, mas não se deve associar IECA e BRA.
2. Controle glicêmico: o alvo de controle é a hemoglobina glicada (HbA1C) de 7% ou menos; porém, a meta deve ser ajustada conforme as comorbidades do paciente.

3. Modificação do estilo de vida: todos os pacientes com diabetes, independentemente de terem ou não doença renal, devem ser orientados a manter uma alimentação saudável, praticar exercícios físicos e, se necessário, perder peso e cessar o tabagismo.
4. Controle lipídico: a maioria dos pacientes com DRD está classificada como de risco cardiovascular alto e deve iniciar um tratamento com estatina.
5. Orientação dietética: para pacientes com excreção urinária de albumina elevada e redução progressiva da TFG, recomenda-se restrição da ingestão proteica (0,8 g/kg/dia). A redução da ingestão de sódio (<1.500 µg/dia) deve ser considerada em indivíduos com diabetes e hipertensão, devido ao potencial benefício para controle pressórico e redução do risco cardiovascular (4, 12, 13).

Além disso, deve-se considerar o encaminhamento ao nefrologista quando a etiologia da doença é incerta, em casos de dificuldades no manejo das complicações associadas à doença renal, e diante de uma TFG <30 ml/min/1,73 m², para avaliar a necessidade de terapia de substituição renal (4).

Conclusão

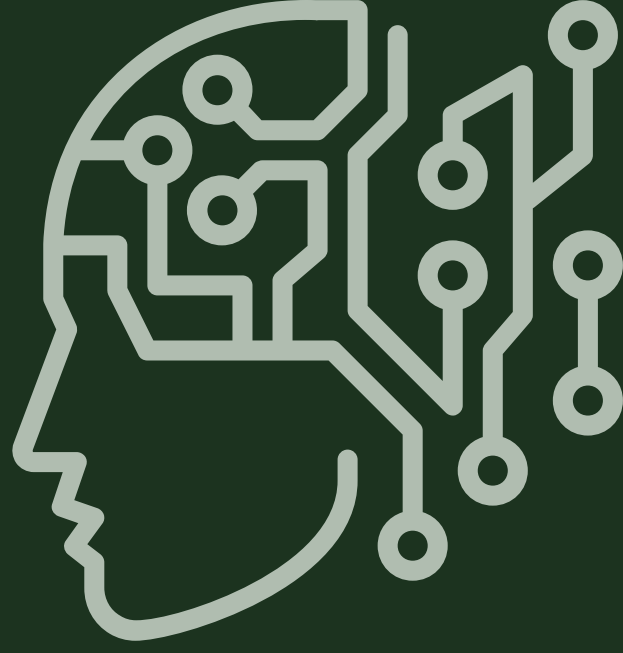
Diante do alarmante aumento da prevalência de diabetes e da consolidação da doença renal como uma complicação grave, é essencial promover estilos de vida saudáveis, realizar o monitoramento regular da função renal em pacientes diabéticos e fornecer um tratamento otimizado para diabetes. Também,

é imprescindível sensibilizar a população sobre a gravidade da doença, considerando que, apesar da existência de políticas públicas para seu manejo, essas frequentemente se mostram ineficazes devido à baixa adesão e à falta de seriedade no tratamento por parte dos pacientes. Portanto, é crucial intensificar os esforços de conscientização acerca da importância do controle rigoroso da doença, a fim de prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Referências

1. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020*. São Paulo: Clannad Editora Científica, 2019.
2. ADLER, A. I. *et al.* Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, v. 63, p. 225-232, 2003.
3. TUTTLE, K. R. *et al.* Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress and Possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, p. 2032-2045, 2017.
4. VILAR, Lucio. *Endocrinologia Clínica*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.
5. THOMAS, M. C. *et al.* Anaemia in diabetes: Is there a rationale to treat? *Diabetologia*, v. 49, p. 1151-1157, 2006.
6. MEZA LETELIER, C. E. *et al.* Pathophysiology of diabetic nephropathy: a literature review. *Medwave*, v. 16, n. 1, e6839, 2016. DOI: 10.5867/medwave.2017.01.6839.
7. MOTTL, A. K.; TUTTLE, K. R. *Diabetic Kidney Disease: Pathogenesis and Epidemiology*. Up To Date. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-kidney-disease-pathogenesis-and-epidemiology>. Acesso em: 15 jul. 2024.

8. CARRANZA, K. *et al.* Cellular and molecular aspects of diabetic nephropathy: the role of VEGF-A. *Revista de la Sociedad Espanola de Nefrología*, v. 35, n. 2, p. 131-138, 2015.
9. RAVERA, M.; RE, M.; DEFERRARI, G. Rischio e prevenzione della nefropatia diabetica [Risk and prevention of diabetic nephropathy]. *G Ital Nefrol*, v. 24, Suppl 38, p. 13-19, 2007. PMID: 17922442.
10. MOTTL, A. K.; TUTTLE, K. R. *Diabetic Kidney Disease: Manifestations, evaluation, and diagnosis*. Up To Date. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-kidney-disease-pathogenesis-and-epidemiology>. Acesso em: 15 jul. 2024.
11. BONNER, R. *et al.* Diabetic Kidney Disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, v. 47, n. 4, p. 645-659, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.004>. Acesso em: 15 jul. 2024.
12. GUPTA, S.; DOMINGUEZ, M.; GOLESTANEH, L. Diabetic Kidney Disease: an update. *Medical Clinics of North America*, v. 107, n. 4, p. 689-705, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.03.004>. Acesso em: 15 jul. 2024.
13. PERKOVIC, V.; BADVE, S. V. *Treatment of Diabetic Kidney Disease*. Up To Date. 2024. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-kidney-disease>. Acesso em: 15 jul. 2024.



**Ultrassom *point-of-care* (POCUS):
uma necessidade na
educação médica**
.....

Letícia Bertuzzi Dagnese

Maria Eduarda Broco

Mariana Pastre Bortoluzzi

Karoline Scussel Ruhmke

Jeferson da Silva da Silva

Luciana Estacia Ambros

Introdução

À medida que a tecnologia e a pesquisa na medicina se desenvolvem, métodos de imagem que permitem melhorar a acurácia dos métodos médicos acompanham essa evolução (1, 2). Nesse contexto, o ultrassom *point-of-care* (POCUS) foi desenvolvido. O POCUS é definido como um ultrassom móvel, com a possibilidade de ser transportado até o paciente, proporcionando achados em tempo real. Dessa forma, são obtidas imagens dinâmicas quase imediatamente, permitindo que os resultados sejam diretamente correlacionados com os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes.

Aplicações do POCUS

Em relação às aplicações de diagnóstico, o POCUS pode envolver uma série de exames voltados para o diagnóstico rápido de patologias, assim como para afastar sua possibilidade. Em pacientes com trauma, permite uma avaliação imediata, dinâmica e repetida, sendo conhecida como FAST: avaliação focalizada com ultrassonografia para trauma. O POCUS tem como objetivo responder a perguntas direcionadas à beira do leito (2). Por exemplo: “Este paciente traumatizado tem líquido (ou seja, sangue) no peritônio, pericárdio ou tórax?”. Isso permite um diagnóstico mais rápido, melhorando o manejo e os resultados dos pacientes.

Em relação à triagem de pacientes, o POCUS é atraente porque não é invasivo, não carece de radiação ionizante e se mostra econômico em relação a outros exames de imagem (3).

Esse ultrassom também é descrito para examinar outros sistemas corporais, como o cardiovascular e o ginecológico.

Com a utilização apropriada, o POCUS se mostrou capaz de diminuir ações iatrogênicas e fornecer diagnósticos eficientes em tempo real, podendo substituir ou complementar exames de imagem de maior custo e tempo de realização (4). Além disso, o ultrassom no local de atendimento pode permitir uma triagem mais ampla e menos dispendiosa para indicações específicas.

POCUS no ensino médico

O crescimento significativo no uso do POCUS destaca a importância da familiaridade com essa ferramenta médica para os estudantes de medicina, considerando sua aplicação na prática clínica futura. O POCUS demonstra potencial para aprimorar a eficácia e reduzir as complicações em diversos procedimentos clínicos, além de desempenhar um papel crucial na diminuição do intervalo entre o início dos sintomas e o início da terapia definitiva. A abordagem com esse instrumento contribui para a redução da morbimortalidade em pacientes críticos, reforçando a relevância do aprendizado e da integração do POCUS na formação médica (1).

Dessa forma, o POCUS tem sido defendido como um novo instrumento médico essencial, sendo comparado a um instrumento médico tão popular na prática clínica quanto o estetoscópio – uma ferramenta indispensável (1). Logo, se o POCUS é realmente o “novo estetoscópio”, é necessário expor os estudantes de medicina a essa tecnologia e incentivar as faculdades a

incorporarem essa disciplina em seus currículos, ações que são necessárias e oportunas.

Os primeiros relatos da utilização do POCUS na graduação médica foram publicados na década de 1990 e no início da década de 2000. No entanto, foi a partir de 2010 que vários trabalhos começaram a ser publicados. A partir disso, um grande número de instituições começou a adicionar esse instrumento no currículo médico. Pode-se encontrar mais de 200 faculdades de medicina que já trabalham com o ensino do POCUS, sendo a maioria nos Estados Unidos, mas também em outros países, como Austrália, Brasil, Canadá, China, Porto Rico, Itália, Inglaterra, Irlanda, Suécia e Índia (1). No Brasil, existem poucos trabalhos publicados na área, mas é possível identificar uma crescente presença do ensino do POCUS a partir de 2013 (1).

Como ensinar POCUS durante a graduação

Não existem diretrizes estabelecidas sobre como ensinar POCUS durante a graduação. Entretanto, ao observar as utilidades desse método de imagem na prática clínica, é possível identificar as áreas que seriam beneficiadas com seu uso (5). O POCUS pode ser implementado no aprendizado de anatomia humana; na disciplina de semiologia, colaborando para um melhor entendimento e o aperfeiçoamento das aptidões de exame físico por parte dos acadêmicos; em simulações; em cursos preparatórios para o internato médico; e em rotações na medicina de emergência, com ênfase no protocolo FAST e na realização de procedimentos.

A integração da disciplina de POCUS no currículo acadêmico médico é essencial para evitar frustrações e garantir que os futuros médicos estejam adequadamente preparados diante dessa tecnologia cada vez mais comum nos protocolos de diagnóstico e ambientes hospitalares. Essa abordagem não apenas beneficia os estudantes, proporcionando-lhes familiaridade e habilidades práticas, mas também contribui positivamente para a sociedade, assegurando que os médicos estejam bem equipados para realizar diagnósticos precisos e orientar condutas com confiança e acurácia (5).

Os dados disponíveis indicam um aproveitamento positivo dos alunos no aprendizado de anatomia e na aplicação do POCUS na semiologia. Os estudantes demonstram habilidade na aquisição de imagens, mesmo com um treinamento básico, e capacidade para realizar alguns diagnósticos e tomar decisões (1, 5). O ensino do POCUS na graduação pode ser empregado desde o início da faculdade até as rotações mais exigentes, como medicina de emergência.

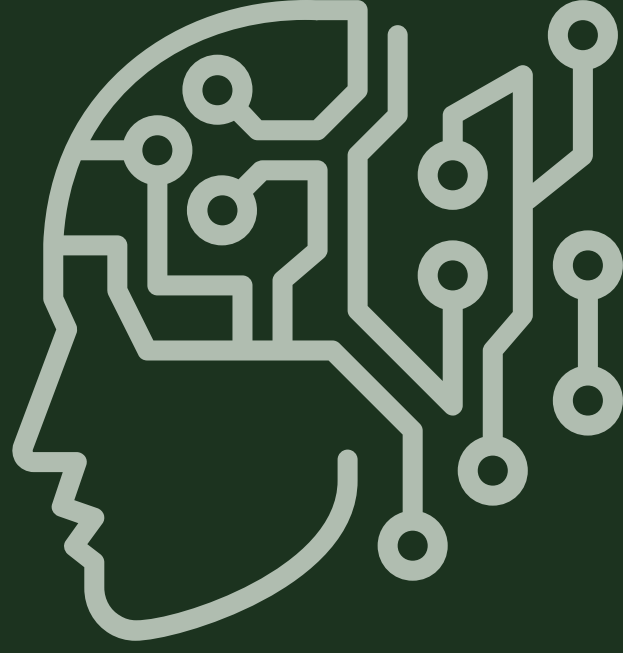
Conclusão

À medida que a tecnologia avança e se torna mais integrada ao campo da medicina, ferramentas inovadoras como o POCUS surgem como elementos cruciais no diagnóstico e tratamento de pacientes. No contexto educacional, o POCUS tem se consolidado como uma ferramenta essencial na formação dos futuros médicos, tornando imperativo que as escolas médicas integrem essa tecnologia em seus currículos. A inclusão do POCUS na educação médica é fundamental para garantir que

os futuros médicos desenvolvam as habilidades e o conhecimento necessários para utilizar essa ferramenta de maneira eficaz, beneficiando assim toda a sociedade. A contínua expansão do ensino do POCUS ao redor do mundo reforça a importância da sua expansão no contexto nacional, garantindo uma formação em medicina atualizada e baseada em evidências.

Referências

1. ALVES MOTA, G.; VERSIANI NOBRE, G. M.; VIANNA MEIRA, M. L.; RUAS OLIVEIRA, M.; ERNANI MEIRA JÚNIOR, L. Ensino da ultrassonografia point-of-care na graduação médica. *JBMEDE - J Bras Med Emergência*, v. 2, n. 3, e22016, 2022.
2. ANG, J.; DOYLE, B.; ALLEN, P.; CHEEK, C. Teaching bedside ultrasound to medical students. *Clin Teach*, v. 15, n. 4, p. 331-335, 2018.
3. SINGH, J.; MATERN, L. H.; BITTNER, E. A.; CHANG, M. G. Characteristics of Simulation-Based Point-of-Care Ultrasound Education: a Systematic Review of MedEdPORTAL Curricula. *Cureus*, v. 14, n. 2, p. 1-8, 2022.
4. VELASCO, I. T.; ALENCAR, J. C. G. D.; PETRINI, C. A. *Procedimentos com ultrassom no pronto-socorro*. Barueri: Editora Manole, 2020.
5. WONG, C. K. *et al.* Point-of-care ultrasound augments physical examination learning by undergraduate medical students. *Postgrad Med J*, v. 97, n. 1143, p. 10-15, 2021.



**Seletividade alimentar na
infância: causas, consequências e
estratégias de intervenção**
.....

Lara Fabian de Moura

Laura Vargas Halmann

Bianca Giroto Pasetti

Isadora Turatto Freitas

Natasha Balen

Introdução

A seletividade alimentar é caracterizada por recusa a alimentos, diminuição do apetite e desinteresse pelo alimento (1), podendo também estar associada a alterações comportamentais, como falta de concentração durante a refeição, demora para comer e agitação (2). Ela pode ser classificada como leve, quando a criança experimenta novos alimentos, mas demonstra interesse apenas por um conjunto específico deles, tendo desenvolvimento adequado para a idade; ou como grave, quando a aceitação alimentar varia entre 10 a 15 alimentos, caracterizando um indivíduo altamente seletivo, com possível comprometimento ou atraso nas funções motoras e cognitivas (3).

Naturalmente, a seletividade e a recusa alimentar podem estar presentes no desenvolvimento da criança (1, 2), com maior frequência na primeira infância, especialmente durante a fase de introdução alimentar, em que há exposição a novos alimentos com texturas e sabores diferentes (1). Outro período de destaque para a prevalência da seletividade alimentar ocorre aos 2 anos de idade, uma vez que, nesse momento, o crescimento físico da criança diminui em comparação ao ano anterior, resultando também em uma diminuição do apetite (2).

Entretanto, apesar de seu caráter natural, em muitos casos, a recusa e o desinteresse pelos alimentos podem ultrapassar o limite da normalidade, evoluindo para a seletividade alimentar (1, 2, 4). Para favorecer a diferenciação do que pode ou não ser aceito como adequado no comportamento da criança, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) agrupou esse e outros transtornos alimentares em um

grupo específico denominado Transtorno Alimentar Restritivo Evitativo (TARE) (2). O TARE engloba uma série de desordens marcadas pela contínua falta de sucesso em atender às exigências nutricionais e/ou energéticas de um indivíduo, estando associado com: perda de peso significativa ou insucesso em obter o ganho de peso esperado, deficiência nutricional significativa, necessidade de suplementação nutricional ou interferência no funcionamento psicossocial (5).

A recusa alimentar está frequentemente associada a textura, cor, cheiro, forma e gosto dos alimentos, sendo os ricos em açúcares e gorduras os menos rejeitados nesses casos (1). Essa seletividade alimentar está relacionada a desnutrição, deficiências calórico-proteicas e excesso de peso (1, 2). Dado que a fase da infância representa o período de maior crescimento cognitivo, físico e emocional do ser humano (4), essas deficiências podem prejudicar o desenvolvimento dessas áreas (6, 7), tornando esse momento ideal para intervenção e estimulação de hábitos saudáveis.

Nesse sentido, destaca-se a relação familiar e sua influência na alimentação da criança. Desde o nascimento, a amamentação e interação materno-infantil modulam o estado comportamental da criança, influenciando, entre outras coisas, suas escolhas alimentares (8, 9). Os pais, como direcionadores da introdução alimentar dos filhos, determinam seus hábitos alimentares (4, 10) e representam modelos a serem seguidos no convívio diário (8). Portanto, na abordagem de indivíduos com TARE, especialmente a seletividade alimentar, é fundamental a participação da família, uma vez que, desde o período fetal, seus comportamentos afetam diretamente a vida da criança (9).

A investigação dos hábitos alimentares das crianças é determinante ao considerarmos a influência da alimentação na prevenção de doenças graves, como o excesso de peso e a obesidade (10). Desse modo, conhecer sua prevalência, sua fisiopatologia, as manifestações clínicas e os fatores de risco é fundamental para o reconhecimento precoce dessa condição, possibilitando diagnóstico e tratamento adequados e evitando as consequências citadas.

Epidemiologia e fatores de risco

No Brasil, os dados mais recentes coletados pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) estimam que 33,6% das crianças entre 5 e 10 anos estejam com sobrepeso ou obesas (9). Diante disso, nota-se a relação entre as preferências alimentares das crianças e o aumento de escores z do índice de massa corporal, refletindo uma alimentação infantil inadequada. Os comportamentos relacionados ao interesse pelos alimentos podem influenciar nas escolhas alimentares, estimulando o aumento de casos de seletividade alimentar entre crianças. A dificuldade alimentar acomete de 8% a 50% das crianças, independentemente de idade, sexo, etnia ou condição econômica. Em crianças com desenvolvimento típico, a incidência dessa dificuldade varia de 25% a 35%, e atinge 33% daquelas com algum tipo de dificuldade (8).

As interações no ambiente familiar, o nível socioeconômico e educacional dos pais, a exposição a mídias e publicidades, os hábitos alimentares dos pais e as estratégias de alimentação são fatores determinantes na construção do comportamento alimen-

tar e nas escolhas alimentares das crianças (9). O número excessivo de horas que as crianças ficam expostas à televisão, muitas vezes pela falta de controle dos pais, influencia diretamente seus futuros hábitos alimentares. Isso ocorre porque a maioria das propagandas direcionadas às crianças promove alimentos que não se encaixam em uma prática de alimentação saudável, estimulando o aumento da quantidade total de ingestão de alimentos (9, 10). Logo, se o grupo social com o qual a criança convive oferece e estimula o consumo de alimentos viciantes, como doces e ultraprocessados, a tendência é que suas preferências alimentares, desenvolvidas principalmente durante a fase pré-escolar, sejam voltadas a esses alimentos (10). Assim, diversos fatores, somados entre si, formam uma complexa rede de influências na alimentação infantil e, conseqüentemente, no progresso da seletividade alimentar entre as crianças.

Fisiopatologia e patogênese

Parte da patogênese da seletividade alimentar está associada à amamentação, já que os alimentos ingeridos pela mãe refletem nos sabores presentes no leite materno, consumido pela criança. Dessa forma, a criança tende a demonstrar, futuramente, maior interesse por alimentos consumidos pela mãe (10). Ademais, a aceitação e as preferências alimentares são mediadas por experiências sensoriais tanto na vida intrauterina, através do líquido amniótico, quanto na vida extrauterina, por meio do aleitamento materno, ambos influenciados pela alimentação materna, desde que a ingestão saudável seja constante (11).

Nesse sentido, destacam-se as alterações nas propriedades do líquido amniótico e do leite materno, contribuindo para a alteração do paladar. Ao final da gestação, a exposição a substâncias como glicose, frutose, ácido lático e ácido pirúvico, por exemplo, aumenta a sensibilidade do neonato para o sabor doce. Porém, durante a lactação, o leite sofre alterações, como diminuição da lactose e aumento do cloreto, tornando o leite levemente salgado, o que favorece a aceitação dos alimentos complementares no tempo oportuno (11).

Diante disso, nota-se a forte influência genética e ambiental nas escolhas alimentares futuras das crianças, bem como a maneira como sua exposição a determinados fatores pode determinar suas preferências alimentares. Desse modo, a relação genética com o meio em que se vive vai sendo construída ao longo da vida, conforme as experiências vividas, resultando ou não em seletividade alimentar.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da seletividade alimentar incluem a tríade de recusa alimentar dos alimentos oferecidos pelos responsáveis, desinteresse e resistência em comer (8). A recusa pode ser caracterizada de diversas formas, como birras, demora em alimentar-se, barganhar o alimento a ser consumido, levantar da mesa durante a refeição e fazer pequenas refeições ao longo do dia. Já o desinteresse pelos alimentos pode levar a uma criança sem vontade de comer, obtendo um caráter comportamental seletivo e restrito. Ademais, a resistência alimentar configura-se pela aversão a certos grupos alimentares,

como frutas, vegetais e leguminosas, levando a uma obstinação frente à alimentação. Dessa forma, a preocupação em relação ao crescimento e ao desenvolvimento está associada à deficiência de micronutrientes (4), os quais são encontrados quando há diversificação dos grupos alimentares ingeridos, situação escassa nos quadros seletivos. Logo, o quadro clínico da criança seletiva está estreitamente relacionado ao comportamento alimentar em que ela se encontra, levando a uma alimentação sem graça, monótona e repetitiva (12).

Diagnóstico

A seletividade alimentar faz parte de um amplo espectro de comportamentos alimentares comuns na infância (4), conhecido como dificuldades alimentares. Na avaliação antropométrica da criança, deve-se ter atenção aos sinais que se relacionem com a clínica. Crianças seletivas na faixa etária de 6 meses a 5 anos são mais propensas a apresentarem medidas de altura, peso, taxas de sobrepeso, IMC e percentual de gordura corporal menores do que crianças não seletivas (4). Crianças seletivas mais velhas possuem alturas menores e IMC mais baixos quando comparadas com crianças de menor faixa etária também seletivas, comparando-se dentro da curva de cada idade (4).

Não existem métodos diagnósticos bem definidos e padronizados para essas dificuldades alimentares. O diagnóstico é clínico e pode ser baseado em adaptações da classificação de Kerzner (3), que são: interpretação equivocada dos pais, seletividade alimentar, agitação com apetite limitado, fobia alimentar, presença de doença orgânica, distúrbios psicológicos ou negligência

e choro que interfere na alimentação. A identificação dessas dificuldades alimentares durante a infância é fundamental para intervir e prevenir deficiências vitamínicas e transtornos alimentares que podem surgir na adolescência (4).

Tratamento

Para tratar a seletividade alimentar em crianças, é necessário adotar uma abordagem terapêutica individualizada com envolvimento multidisciplinar (4, 5, 9). Um aspecto crucial a ser destacado é o emocional, sendo importante avaliar o estado psicológico tanto das crianças quanto dos pais (5, 8, 9), uma vez que a família tem uma grande influência nos hábitos alimentares infantis. Além disso, pode ser realizado acompanhamento com nutricionistas, que irão avaliar informações quantitativas e qualitativas em relação à alimentação (8).

A convivência familiar é um grande exemplo, por isso a participação familiar é muito relevante para a educação alimentar (9, 10, 11, 13). Quando a criança observa seus pais consumindo legumes e frutas, ela apresenta maior tendência de seguir esse exemplo (10, 13). Portanto, a alimentação dos pais não só contribui para o tratamento da seletividade alimentar, mas também para sua prevenção.

Outra abordagem importante é a exposição repetida a alimentos variados e o convívio social com crianças não seletivas da mesma faixa etária (3). Nesse aspecto, a escola desempenha um papel relevante na educação alimentar, visto que é um local que oferece esses dois requisitos, permitindo que o indivíduo tenha novas experiências. A convivência frequente

com crianças que possuem preferências alimentares distintas das suas pode aumentar as chances de aceitação de novos alimentos (3).

Assim, o tratamento da seletividade alimentar inclui muitos fatores, sendo essencial o acompanhamento tanto do estado psicológico quanto do nutricional da criança. O convívio com os pais, que devem manter uma alimentação saudável, e com outras crianças da mesma idade com bons hábitos alimentares, pode servir como incentivo para a experimentação de alimentos diferentes.

Considerações finais

Os bebês começam a conhecer os sabores dos alimentos desde cedo, antes mesmo de experimentá-los em forma sólida, através do líquido amniótico durante a gestação e, posteriormente, pelo leite materno, influenciados pela dieta da mãe (13). Tal vínculo não é determinante nas preferências alimentares futuras, mas está relacionado à sensibilização inicial (10), sendo influenciado pelos alimentos que as mães consumiram durante a gravidez e a amamentação (8). Logo, é notável que a prevenção da seletividade alimentar começa ainda no período gestacional (3, 8, 13).

A determinação de uma alimentação saudável está muito relacionada aos pais, uma vez que eles influenciam as primeiras escolhas alimentares dos filhos (8, 9, 10, 13). As crianças tendem a consumir mais frutas e vegetais quando veem essas escolhas associadas a figuras importantes em suas vidas, ou seja, quanto mais os pais consomem esses alimentos, maior é

a probabilidade de que seus filhos sigam o exemplo (13). Além disso, incluir as crianças no processo de compra e preparo das refeições é uma forma eficaz para melhorar a afinidade com a comida (10). Assim, a alimentação familiar equilibrada representa um momento de exemplo e aprendizado infantil.

O prognóstico da seletividade alimentar infantil pode variar amplamente. Em muitos casos, as crianças superam naturalmente essa fase à medida que se desenvolvem e a neofobia (medo de provar alimentos novos) vai sendo solucionada (1, 2). No entanto, em alguns casos, a seletividade alimentar persiste e pode levar a deficiências nutricionais, além de comportamentos seletivos que acompanham o indivíduo ao longo de toda a vida, tornando-o vulnerável ao aparecimento de outras condições clínicas (1, 2, 4).

Vale ressaltar que, atualmente, a exposição das crianças ao mundo eletrônico ocorre muito precocemente, com acesso a diversas propagandas e informações através de televisão, internet e outros meios de comunicação. Sabe-se que as propagandas voltadas ao público infantil têm um grande apelo ao consumo, estimulando não apenas a compra dos alimentos divulgados, mas também o aumento da ingestão de alimentos de forma geral. Portanto, é importante o controle do tempo de tela e a supervisão dos pais, além de uma melhor regulamentação da publicidade alimentar por parte dos governos (10).

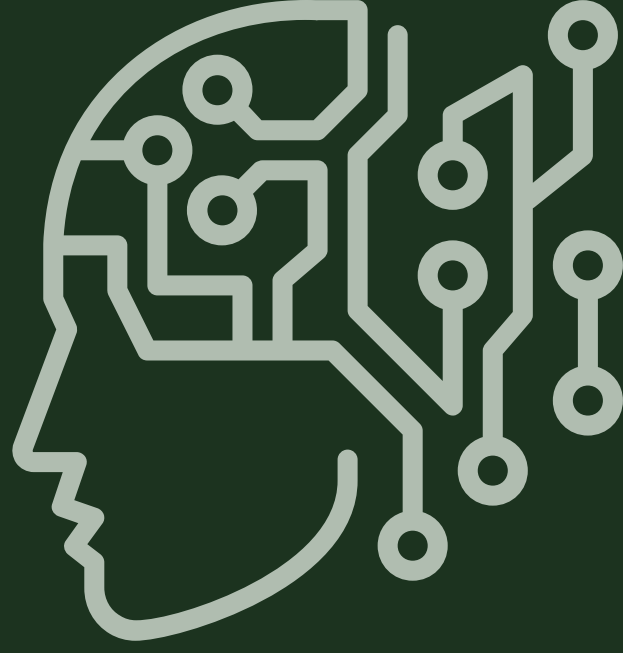
Diante disso, a prevenção da seletividade alimentar está muito relacionada aos hábitos familiares, desde a gestação e a amamentação, até o exemplo que os pais oferecem a seus filhos na fase pré-escolar (3, 9, 8, 10, 13), além das influências

externas, como a exposição a tecnologias, que deve ser devidamente monitorada (10).

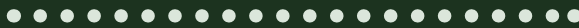
Referências

1. Campello ECM, et al. Seletividade alimentar em crianças com autismo e síndrome de Asperger nos tempos atuais: uma revisão integrativa. *Rev Iberoam Humanidades Cienc Educ* [Internet]. 2021 [citado em 9 de agosto de 2023]; DOI: 10.51891/rease.v7i11.3101. Disponível em: <https://doi.org/10.51891/rease.v7i11.3101>.
2. Lima AB, et al. Seletividade alimentar em crianças com transtorno do espectro autista: um relato de caso. *Rev PsiPro*. 2023, 12 de fevereiro;2(1):88-102. DOI: 10.5281/zenodo.7946773. Disponível em: <https://www.revistapsipro.com/index.php/psipro/article/view/3>.
3. Braga MCS, et al. Seletividade alimentar e o papel da escola: crianças que frequentam regularmente a escola apresentam maior repertório alimentar? *Rev USP* [Internet]. 2021 [citado em 9 de agosto de 2023]; DOI: 10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2021.172886. Disponível em: <https://d.o/10/é.21-72.rmr.202>.
4. PS, et al. Consequências da seletividade alimentar para o estado nutricional na infância: uma revisão narrativa. *Res Soc Dev* [Internet]. 2022 [citado em 9 de agosto de 2023]; DOI: 10.33448/rsd-v11i1.25248. Disponível em: <http://dx.doi.org/10/rsd--v11i>.
5. Almeida MMMS, et al. Transtorno alimentar restritivo evitativo/ARFIRD: o que é esse transtorno alimentar? *Resid Pediátrica* [Internet]. 2022 [citado em 9 de agosto de 2023]; DOI: 10.25060/residpediatr-2022.v12n2-472. Disponível em: <https://residen.com.br/su/57>.
6. Pedraza DF, et al. Micronutrientes no crescimento e desenvolvimento infantil. *Rev Bras Crescimento Desenvolvimento Humano* [Internet]. 2011 [consultado em 9 de agosto de 2023]; Disponível em: <http://pep.boa saude.org/pdf/r/v21n1/16.p>.
7. Fisberg RM, et al. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [citado em 9 de agosto de 2023]; DOI: 10.1590/S0004-27302009000500014. Disponível em: <https://www.sc.br/j/abem/a/y96PnbFww5kJDSfd>.

8. Pereira EDM, et al. Seletividade alimentar em crianças pré-escolares. *Res Soc Dev* [Internet]. 2022 [citado em 9 de agosto de 2023]; DOI: 10.33448/rsd-v11i14.36894. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3344/rsd-v11i14.36894>.
9. Amaral PL, et al. Análise da relação entre a saúde mental parental e o comportamento alimentar infantil: uma revisão integrativa. *Rev Eletr Acervo Saúde* [Internet]. 2021 [citado em 9 de agosto de 2023]; DOI: 10.25248/REAS.e6728.2021. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/REAS.e6728.2021>.
10. Favretto LM, et al. Educação alimentar: fatores influenciadores na seletividade alimentar de crianças. *Rev Exitus* [Internet]. 22 de julho de 2023 [citado em 22 de julho de 2023]; DOI: 10.24065/2237-9460.2021v11n1ID1626.
11. Stroher C, et al. A seletividade e o comportamento alimentar infantil. XIV Encontro de Iniciação Científica [Internet], 2020 [citado em 2 de agosto de 2023]. Disponível em: https://unifimes.edu.br/filemanager/uploads/files/documentos/semana_universitaria/xv_semana/trabalhos_aprovados/biologia_saude/A-SELETIVIDADE-E-O-COMPORTAMENTO-ALIMENTAR-INFANTIL.pdf.
12. Passos DR, et al. Comportamento alimentar infantil: comparação entre crianças sem e com excesso de peso em uma escola do município de Pelotas, RS. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2015 [citado em 2 de agosto de 2023]; DOI: 10.1016/j.rpped.2014.11.007. Disponível em: <https://www.s.br/j/r/a/MqyrgL?lang==pt>.
13. Mennella JA, et al. Aprendendo a gostar de vegetais durante a amamentação: um ensaio clínico randomizado de mães lactantes e bebês. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2023 Jul 22 [citado 2023 Jul 22]; DOI: 10.3945/ajcn.116.143982. Disponível em: [https://ajcn.nutri.org/a/S0002-9\(2\)02506-0//completo](https://ajcn.nutri.org/a/S0002-9(2)02506-0//completo).



**O manejo das infecções do trato
urinário em gestantes:
uma revisão narrativa**



Gabriela Tagliapietra Hartmann

Gabriela Hoffmann

Isabeli Miozzo Petry

Luíza Ramos Colpo

Maria Clara Tonini Pagliarin

Maria Eduarda Andres

Maria Eduarda Dupond Kindel

Nathália Lorenzoni Costa

Nathalia Strapazon Mulinari

Tayná Nicole Dietzmann

Silvane Nenê Portela

Introdução

A infecção do trato urinário (ITU) em gestantes é uma condição comum que apresenta desafios significativos tanto para a mãe quanto para o feto, podendo ser a causa de pielonefrite, parto prematuro e baixo peso ao nascer (1). Durante a gravidez, as alterações anatômicas e hormonais nas gestantes podem elevar o risco de desenvolvimento da ITU, tornando-a uma complicação frequente nesse período, atingindo cerca de 15% das mulheres grávidas (1). Essa condição pode se manifestar na forma de bacteriúria assintomática, cistite aguda ou pielonefrite, podendo, ainda, ser classificada como “ITU de repetição”, que se aplica quando a grávida apresenta dois episódios de ITU em seis meses ou três nos últimos 12 meses (2). Devido à grande abrangência de cenários causados pela ITU e seu considerável valor epidemiológico, a abordagem terapêutica durante o período gestacional também se mostra variada, podendo causar diversos desfechos. Nessa perspectiva, esta revisão narrativa tem como objetivo analisar as estratégias terapêuticas no manejo da ITU em gestantes, com foco na comparação das modalidades de tratamento disponíveis e seus benefícios para a mãe e o feto.

Método

Trata-se de uma revisão narrativa que utilizou como referência estudos das bases de dados PubMed, SciELO e UpToDate, abrangendo os anos de 2000 a 2023, com os descritores em português e inglês: “infecção do trato urinário/*urinary tract infection*”, “tratamento/*treatment*” e “gestação/*pregnancy*”. Os artigos detentores de resultados relevantes e alinhados à aná-

lise deste estudo foram incluídos. Foram descartados os artigos fora do período de publicação previamente selecionado, aqueles com resultados imprecisos ou publicados em idiomas diferentes do inglês ou português.

Resultados

Ao longo desta revisão, percebe-se que o cerne do tratamento da ITU em gestantes é a antibioticoterapia (4). Devido à potencial evolução da doença, a escolha da classe medicamentosa imediata para início do tratamento empírico é essencial, a fim de evitar quaisquer possíveis complicações (1). Para a seleção do medicamento correto, é indicada a realização do teste de sensibilidade das bactérias (antibiograma), avaliando-se a concentração mínima inibitória (*minimum inhibitory concentration* – MIC) do crescimento bacteriano, segurança, toxicidade, disponibilidade e classificação de risco de teratogenicidade de cada fármaco (1).

Caso a cultura seja positiva, diagnosticada através da urocultura de rastreamento no pré-natal, o tratamento com antimicrobianos deve ser feito por um período de três a sete dias, com acompanhamento regular durante a gravidez por meio de exames de cultura (6). Além disso, recomenda-se considerar o uso de antibiótico profilaticamente (6). Se a paciente apresentar cistite, o tratamento indicado inclui antibioticoterapia, sendo opções de tratamento uma dose única via oral de fosfomicina, uso oral de três a sete dias de amoxicilina ou de sulfametoxazol-trimetoprima (7).

Entretanto, caso a gestante apresente pielonefrite, é necessário iniciar antimicrobiano intravenoso, com tratamento direcionado por sete a quatorze dias, além de realizar exames de cultura ao longo da gestação e considerar a terapia antimicrobiana profilática (6). O antibiótico de escolha para o tratamento empírico da patologia é cefalosporina de segunda e terceira geração, com administração de 2g de ceftriaxone intravenosa, uma vez ao dia, e descalonando, se necessário, segundo o resultado do antibiograma (1). Após a alta hospitalar, é possível completar o tempo total da antibioticoterapia com ceftriaxone intramuscular ou cefuroxima via oral, dependendo das possibilidades socioeconômicas da gestante e da disponibilidade no sistema de saúde (1).

Os patógenos mais comumente associados a ITU incluem *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Corynebacterium*, *Neisseria* e *Pseudomonas spp.* (5). As classes de medicamentos mais seguras e utilizadas em gestantes são penicilinas, nitrofurantoína, cefalosporinas e fosfomicina (3). Essas medicações preenchem os antigos critérios da *Food and Drug Administration* (categorias A e B) para uso em gestantes (1). Outros antibióticos amplamente utilizados, como fluoroquinolonas e tetraciclina, devem ser evitados, devido ao risco de toxicidade fetal (3).

No Brasil, a opção posológica em dose única com Fosfomicina Trometamol 3g (Monuril®) tem alta sensibilidade antimicrobiana, boa adesão e segurança (1). Outra possibilidade segura são os esquemas de tratamento por via oral com duração de cinco a sete dias, que apresentam menor custo e podem estar disponíveis no sistema público de atenção básica à saúde (1).

Exemplos incluem cefalexina e nitrofurantoína, sendo que esta última deve ser evitada nas últimas semanas de gestação devido ao risco de hemólise em fetos ou recém-nascidos (1).

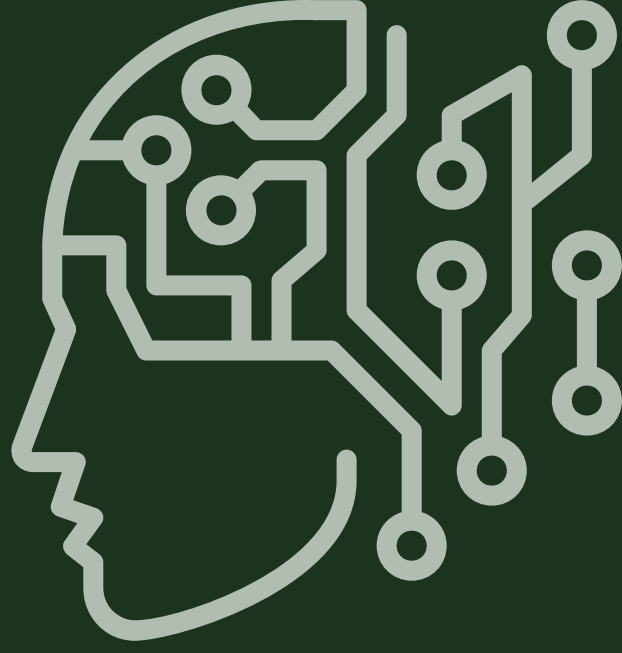
Conclusão

Conclui-se que, embora existam outras opções para o manejo da ITU em gestantes, é preferível o uso da antibioticoterapia. Contudo, é essencial individualizar o tratamento de acordo com a extensão do sistema urinário acometido. Para pacientes com cistite, o fármaco de primeira escolha consiste em amoxicilina com clavulanato por via oral durante sete dias. Em casos de pielonefrite, deve-se iniciar tratamento com antimicrobiano intravenoso por um período de sete a quatorze dias, sendo a cefalosporina de segunda e terceira geração a classe de antibióticos de escolha para o tratamento empírico da patologia.

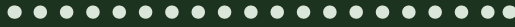
Referências

1. Filho O de OS, Telini AHS. Infecções do trato urinário durante a gravidez. *Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia*. 2018;87:24.
2. Haddad JM, Fernandes DAO. Infecção do trato urinário. *Femina*. 2018;47(4):241–4.
3. Delzell JE Jr, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician*. 2000 Feb 1;61(3):713-21. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2000 Jun 15;61(12):3567.
4. Gilstrap LC, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001;28(3):581-91.
5. El-Kashif MML. Urinary tract infection among pregnant women and its associated risk factors: a cross-sectional study. *Biomed Pharmacol J*. 2019;12(4):2003–10.

6. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2015;42(4):547-60.
7. Ramos JGL, Martins-Costa SH, Magalhães JA, et al. Rotinas em obstetrícia. 8th ed. Porto Alegre: Grupo A; 2023.



Infecção e tratamento do vírus da Hepatite B



Mariana Pastre Bortoluzzi

Letícia Bertuzzi Dagnese

Maria Eduarda Broco

Karoline Scussel Ruhmke

Maria Eduarda Caldato

Laura Faistel Marques

Glauucia Sarturi Tres

Introdução

A infecção pelo vírus da Hepatite B (HBV) é um grave problema de saúde pública, responsável por níveis significativos de morbimortalidade em todo o mundo. O HBV é um vírus do tipo DNA hepatotrópico, ou seja, apresenta tropismo pelos hepatócitos, podendo determinar um espectro de infecção aguda ou crônica. A Hepatite B é transmitida por meio de contato sexual, transmissão vertical ou parenteral, como no caso de compartilhamento de agulhas (1). Estima-se que cerca de 360 milhões de indivíduos sejam portadoras de HBV, com 50 milhões de novas infecções ocorrendo anualmente e entre 1 e 2 milhões de mortes por ano atribuídas aos efeitos da infecção (1). Indivíduos com infecção hepática crônica apresentam risco de complicações graves, como cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (2). Portanto, o conhecimento e o controle dessa doença são de grande relevância para a área médica, dado o elevado número de indivíduos atingidos pela Hepatite B e a grande possibilidade de complicações em médio e longo prazos. Além disso, os custos associados ao tratamento e a frequente necessidade de transplante hepático reforçam a importância da prevenção e do manejo da doença.

Epidemiologia

Conforme o *Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais*, publicado em 2021 pelo Ministério da Saúde, no período de 1999 a 2020, foram notificados 254.389 casos confirmados de Hepatite B no Brasil, com a maioria dos casos concentrada na Região Sudeste (34,2%), seguida das Regiões Sul (31,8%), Norte

(14,7%), Nordeste (10,3%) e Centro-Oeste (9,0%). No período de 2010 a 2019, as taxas de detecção de Hepatite B no Brasil apresentaram pouca variação, variando entre 8,4 casos por 100 mil habitantes em 2011 e 6,3 casos por 100 mil habitantes em 2019. Em 2020, a taxa caiu para 2,9 casos por 100 mil habitantes, a menor taxa do período analisado (3).

A redução drástica na taxa de detecção de Hepatite B no Brasil em 2020 foi amplamente atribuída a uma combinação de fatores. As medidas rigorosas de distanciamento social e uso de máscaras implementadas durante a pandemia de Covid-19 provavelmente contribuíram para a diminuição da transmissão, não apenas do coronavírus, mas também de outras infecções virais, como a Hepatite B. Além disso, a reorganização dos serviços de saúde para priorizar a resposta à pandemia pode ter contribuído para melhorar a vigilância epidemiológica e o diagnóstico precoce da Hepatite B. A ampliação das campanhas de vacinação contra a Hepatite B ao longo dos anos também desempenhou um papel crucial, especialmente entre os grupos populacionais que foram alvo dessas iniciativas. Esses esforços combinados não apenas reduziram a incidência da doença, mas também aprimoraram a notificação e o registro dos casos diagnosticados, resultando em uma taxa de detecção mais precisa (4). No que diz respeito à vacinação contra Hepatite B, apenas 4,5% dos pacientes diagnosticados com a doença realizaram o esquema vacinal completo, com a maioria (67%) dos casos entre indivíduos que não haviam sido vacinados (5).

Em relação à faixa etária, os dados mostram que 49,0% dos casos acumulados prevaleceram entre indivíduos de 25 a 44 anos. A maior taxa de detecção foi observada em indivíduos de

35 a 39 e 50 a 54 anos, com 4,7 casos para cada 100 mil habitantes. Ao comparar as taxas de detecção por faixa etária em um período de dez anos, pode-se observar que a detecção de Hepatite B diminuiu em todos os grupos etários, tanto entre homens quanto entre mulheres (3).

Em outro estudo realizado para avaliar a soroprevalência de Hepatite B na América Latina, em seis países, constatou-se que o Brasil foi o único país que apresentou associação clara entre alta soroprevalência e baixo nível socioeconômico (6). Também foi observado um aumento na soroprevalência da HBV em países da América Latina a partir dos 16 anos de idade, sugerindo a associação de relações sexuais desprotegidas a uma maior rota de infecção. Os resultados obtidos nesse estudo também foram associados a diferenças socioeconômicas, geográficas e climáticas, bem como à urbanização e à etnia (7).

A análise das fontes de dados corroborou o perfil epidemiológico amplamente descrito na literatura nacional e internacional. Segundo o boletim epidemiológico de hepatites virais publicado pelo Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, houve predominância de óbitos por Hepatite B em homens durante o período de 2000 a 2018. A taxa de mortalidade variou de 21 a 31 óbitos masculinos para cada 10 óbitos femininos (8).

Fisiopatologia

O HBV é pertencente à família Hepadnaviridae, do gênero Orthohepadnavirus. É um vírus envelopado, com um genoma

constituído por moléculas de ácido desoxirribonucleico de fita dupla. Ele se replica por meio da transcriptase reversa, e seu gene possui ordem, número e sequência genômica homólogos aos de alguns retrovírus (9). A patogênese da doença hepática relacionada ao HBV está, em grande parte, relacionada a mecanismos imunomediados. Tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa contribuem para o controle imunológico da infecção pelo HBV, embora a resposta das células T tenha um papel tanto no controle imunológico quanto na lesão hepática.

Acredita-se que a doença hepática relacionada à Hepatite B esteja ligada à lise mediada por células T citotóxicas de hepatócitos infectados. No entanto, a resposta imune de células T não citolíticas também é importante (10). Em algumas circunstâncias, o HBV pode causar lesão hepática citotóxica direta. Esse vírus geralmente não é citopático, e na maioria dos pacientes com Hepatite B crônica, por exemplo, não há correlação direta entre a carga viral e a gravidade da doença hepática. Isso é particularmente verídico durante a fase inicial da infecção por HBV adquirida no período perinatal, em que há alta concentração sérica de HBV DNA associada a concentrações séricas normais de alanina aminotransferase (ALT).

Todavia, a lesão hepática citopática direta pode ocorrer quando a carga viral é muito alta, como na hepatite colestática fibrosante (10). Além de promover a lesão hepática, tanto as células T quanto as respostas de anticorpos ao HBV auxiliam no controle da infecção. Um estudo apontou que células T citotóxicas específicas do HBV de pacientes estudados até 23 anos após a recuperação clínica e sorológica expressaram marcadores de ativação que indicam contato recente com antígenos do HBV.

Essa observação sugere que a erradicação completa do HBV dificilmente ocorre após a recuperação da hepatite aguda, e que traços do vírus podem manter as respostas das células T e B por décadas após a recuperação clínica, o que mantém o vírus sob controle e altos níveis de anti-HBs (10).

A partícula infecciosa do HBV, denominada partícula Dane, é composta por uma parte central e um invólucro. Sua porção superficial não é infecciosa e corresponde ao antígeno HBs (HBsAg). Já a parte central contém proteínas estruturais, incluindo o antígeno central – HBcAg, HBeAg, e proteínas semelhantes à protamina, além de proteínas com atividade enzimática e ácido nucleico, ou seja, seu DNA de hélice parcialmente simples e parcialmente dupla. Também existem partículas subvirais, que são encontradas no soro de indivíduos infectados e são formadas por antígenos de superfície. Entretanto, essas não possuem o genoma viral e, portanto, não são infecciosas para o organismo (11).

Assim como todos os vírus, o HBV precisa primeiro infectar uma célula capaz de suportar sua replicação. Como referido anteriormente, esse vírus não é citopático, e a progressão da patologia depende da resposta imune do hospedeiro, pois o componente humoral e o celular são essenciais para a eliminação do vírus, como a ação de linfócitos T citotóxicos contra antígenos do core viral (11). Ao contatar o hepatócito, o vírus se liga a ele através da glicoproteína de superfície pré-S1 e um receptor do hepatócito. O vírus, então, ataca a membrana das células do fígado e penetra a partícula “core”. Já em seus núcleos, essa partícula libera seu conteúdo de DNA e de DNA polimerase, e o DNA do vírus conduz à produção de RNA mensageiro, pro-

teínas de superfície, proteína core, DNA polimerase, proteína HBe e outras enzimas e proteínas pelas células do fígado. O DNA polimerase descrito, por sua vez, induz as células do fígado a produzirem cópias do HBV, que são liberadas da membrana dos hepatócitos para a circulação sanguínea, infectando outras células do fígado que irão se replicar. No entanto, podem ocorrer erros ao longo da replicação, originando cadeias distintas ou mutantes da Hepatite B.

Destaca-se que, apesar de os hepadnavírus terem uma preferência pelas células hepáticas e estas serem efetivas para a replicação do vírus, existem locais extra-hepáticos que suportam a replicação, já tendo sido encontradas partículas de hepadnavirus no pâncreas, nos rins e em células mononucleares (11). A forma circular relaxada do DNA (RC-DNA) é transportada ao núcleo e reparada em ligações covalentes. Após isso, acontece a transcrição do DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) pela RNA polimerase e produção de RNA pré-genômicos, que são encapsulados junto à proteína P e transcritos no interior dessa cápsula.

A síntese da cadeia (+) é feita através da cadeia (-) do DNA, gerando novos RC-DNA. A amplificação do cccDNA ocorre e, em alternativa, o RC-DNA é envolvido e liberado pela membrana plasmática (11). Ademais, diversos fatores podem alterar a história natural da infecção pelo HBV, como coinfeção com outros vírus, como o vírus da Hepatite C (VHC), vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou vírus da Hepatite D (VHD), uso concomitante de drogas com potencial hepatotóxico e imunossupressão. Essas e outras condições podem modificar o curso clínico da doença e aumentar a replicação do HBV (12).

Mutações já foram encontradas em todas as regiões do VHB em pacientes infectados cronicamente. Algumas dessas mutações, como a mutação do códon de parada precoce, foram associadas à doença hepática mais grave. No entanto, essas variantes também foram encontradas em portadores assintomáticos, sugerindo que as mutações isoladas não são necessariamente patogênicas. Contudo, as mutações do HBV podem modular potencialmente a gravidade da doença hepática, alterando o nível de replicação do HBV ou a expressão de epítomos imunogênicos. Algumas variantes, por exemplo, não geram HBeAg, mas o vírus pode continuar a se replicar (como determinado pela presença de HBV DNA no soro e ALT sérica elevada) e transmitir a infecção para outras pessoas (10). Os pacientes que progredem para infecção crônica por HBV desenvolvem uma resposta imune fraca e limitada aos epítomos de HBV, e alguns estudos também encontraram ativação relativamente aumentada dos mecanismos imunossupressores do hospedeiro (10).

Diagnóstico

Para o diagnóstico das formas clínicas da Hepatite B, utilizam-se técnicas sorológicas. O vírus apresenta o antígeno “e” do HBV (HBeAg), o antígeno do core do HBV (HBcAg) e o antígeno de superfície do HBV (HBsAg), que, juntamente com seus anticorpos, geram a identificação das fases da doença. O HBsAg aparece no plasma entre uma e dez semanas após a exposição ao vírus, antes da elevação da ALT. A persistência do HBsAg por mais de seis meses sugere infecção crônica, e seu desaparecimento é seguido do aparecimento do anticorpo anti-HBs. O HBcAg não é detectável no plasma, apenas o anticorpo

anti-HBc, que, na fase aguda, apresenta IgM positivo; na fase crônica ou após recuperação da fase aguda, apresenta IgG positivo. Além disso, quando a doença está presente, há DNA do HBV no soro, identificado pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), que quantifica a carga viral. A recuperação da Hepatite B é acompanhada do desaparecimento do DNA do HBV (10). O exame sorológico tem o poder de identificar o agente etiológico e permite a adoção de medidas preventivas e de controle. Entretanto, o diagnóstico da Hepatite B geralmente é tardio, favorecendo a cronicidade e dificultando o tratamento precoce, bem como a prevenção de complicações (13).

Terapêutica

O principal objetivo do tratamento da Hepatite B é reduzir o risco de progressão da doença hepática e de seus desfechos primários, principalmente cirrose, hepatocarcinoma e óbito, cujo risco é diminuído com a supressão da replicação viral e a consequente redução dos níveis de DNA do HBV (14).

Entre as indicações para tratamento estão:

- a) todos os pacientes portadores de Hepatite B crônica, definida a partir da elevação da ALT em 2 vezes o limite considerado normal ou pela presença de doença histológica (necrose e inflamação hepática moderada ou fibrose hepática confirmada por biópsia), com HBV DNA >2.000 UI/mL (se HBeAg negativo) ou HBV DNA >20.000 UI/mL (se HBeAg positivo) (15);
- b) pacientes com cirrose compensada ou descompensada, com qualquer nível detectável de HBV DNA (16);

- c) pacientes com infecção crônica por HBV e história familiar de carcinoma hepatocelular ou cirrose hepática, tratamento prévio para HBV, ou presença de manifestações extra-hepáticas, independentemente do valor da ALT (15).

No caso de Hepatite B aguda, o tratamento medicamentoso não é indicado, uma vez que mais de 95% dos adultos imunocompetentes eliminam o vírus espontaneamente. No entanto, os *guidelines* internacionais, como os da American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) e da European Association for the Study of the Liver (EASL), sugerem tratamento em casos específicos, como pacientes diagnosticados com hepatite aguda grave, caracterizada por coagulopatia com *international normalized ratio* (INR) >1,5 ou curso prolongado da doença (17).

Para o tratamento da Hepatite B crônica, há duas terapias aprovadas: os interferons (IFNs) e os análogos de nucleotídeos (NAs). Os NAs inibem a transcrição reversa de RNA e a síntese de HBV DNA, enquanto os IFNs apresentam atividades antivirais e imunomoduladoras (18). Os IFNs, cujo principal representante é o interferon-alfa (IFN α), são administrados em forma de injeção e são associados com diversos efeitos colaterais. Nesse sentido, ratifica-se que hepatopatas crônicos com icterícia, ascite ou sinais de encefalopatia não devem ser tratados com IFN α , devido ao fenômeno de reativação enzimática, que pode implicar descompensação (12). O uso de IFN α tem sido substituído pelo Interferon peguilado (PEG IFN), o qual apresenta maior tempo de meia vida (19). Os NAs, como o tenofovir e o entecavir, são administrados por via oral e apresentam efeitos colaterais insignificantes, sendo uma alternativa para

pacientes com contraindicação ao IFN ou com doença hepática avançada (10).

Em relação ao tempo de tratamento, os pacientes tratados com IFN seguem um período finito de tratamento: 16 a 24 semanas para o IFN convencional e 48 semanas para o IFN peguilado. Para os pacientes em uso de NAs, o parâmetro de avaliação da terapia é a soroconversão do HBeAg para o anti-HBe, em associação com níveis baixos de DNA do HBV (1). As diretrizes recomendam que os NAs sejam administrados por 12 meses após a soroconversão do HBeAg em pacientes sem cirrose, embora a maioria dos pacientes precise de mais de 6 anos de tratamento (10).

Conclusão

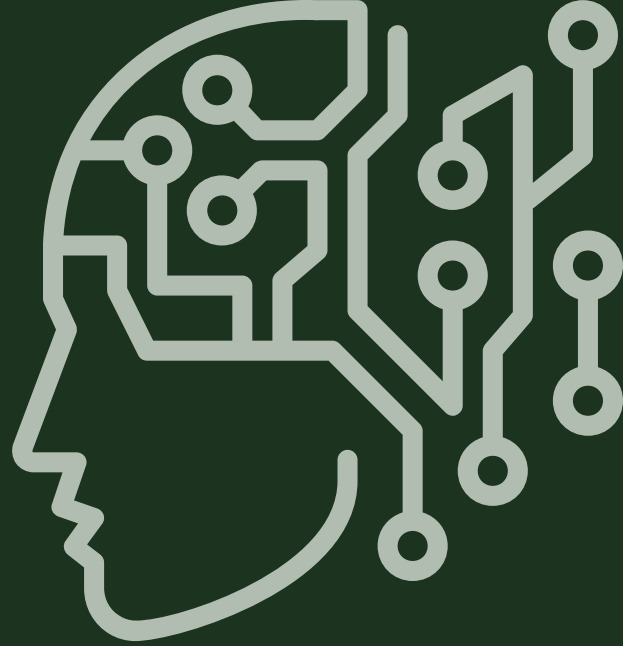
A Hepatite B crônica constitui um grave problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de doença hepática no mundo, uma vez que a infecção persistente pode resultar em cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. Devido à grande proporção da doença, é imprescindível que campanhas de prevenção sejam implementadas com o objetivo de informar a população sobre os riscos da Hepatite B e suas formas de transmissão – vertical, parenteral e sexual –, além de como prevenir o contágio e ressaltar a importância da vacinação, que é a principal forma de combate à infecção pelo HBV (20).

Referências

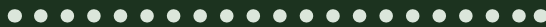
1. LYRA, L. G. C.; LYRA, A. C. Hepatite pelo vírus B em pacientes com HBeAg positivo. In: MATTOS, A.; DANTAS-CÔRREA, E. *Tratado de Hepatologia*. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2010. p. 158-198.

2. BRASIL. Ministério da Saúde. *Hepatites Virais: o Brasil está atento*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites_virais_br_esta_atento.pdf. Acesso em: 18 set. 2022.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-de-hepatite-2021.pdf>. Acesso em: 18 set. 2022.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-de-hepatite-2021.pdf>. Acesso em: 18 set. 2022.
5. CRUZ, C.; SHIRASSU, M.; MARTINS, W. Comparação do perfil epidemiológico das Hepatites B e C em um serviço público de São Paulo. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 46, n. 3, p. 225-229, 2009.
6. SILVEIRA, T. *et al.* Hepatitis B seroprevalence in Latin America. *Pan American Journal of Public Health*, v. 6, n. 6, p. 378-383, 1999.
7. CHÁVEZ, J.; CAMPANA, S.; HAAS, P. Panorama da hepatite B no Brasil e no estado de Santa Catarina. *Pan American Journal of Public Health*, v. 14, n. 2, p. 91-96, 2003.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/boletim_epidemiologico/hepatites_virais_2020.pdf. Acesso em: 18 set. 2022.
9. JORGE, S. *Hepatite B*. 2003. Disponível em: http://www.hepcentro.com.br/hepatite_b.htm. Acesso em: 05 set. 2022.
10. LOK, A. *Hepatitis B virus: screening and diagnosis*. 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-screening-and-diagnosis/print?search=hepatite%20b&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2. Acesso em: 15 set. 2022.
11. VIEIRA, M. *Fisiopatologia da Hepatite B*. Iguatama: Escola Superior em Meio Ambiente, 2012.

12. FERREIRA, M. S. Diagnóstico e Tratamento da Hepatite B. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 33, n. 4, p. 389-400, 2000.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_hepatite_b_coinfeccoes.pdf. Acesso em: 18 set. 2022.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: https://www.sbhepatologia.org.br/pdf/politicas_publicas/hepatiteB.pdf. Acesso em: 18 set. 2022.
15. TERRAULT, N. *et al.* Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology Practice Guidance*, v. 67, 2018.
16. EASL. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, v. 67, p. 370-398, 2017.
17. FERRAZ, M. *et al.* Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 24, p. 434-451, 2020.
18. LOK, A. Hepatitis B Treatment: what we know now and what remains to be researched. *Hepatology Communications*, v. 3, p. 8-19, 2019.
19. JAMESON, J. D. *et al.* Hepatite Crônica. In: JAMESON, J. *et al.* *Manual de Medicina de Harrison*. 20. ed. Porto Alegre: Editora AMGH, 2020. p. 847-855.
20. LOPES, T.; SCHINONI, M. Aspectos gerais da Hepatite B. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, Salvador, v. 10, p. 337-344, 2011.



**Alterações cardíacas decorrentes da
doença de Kawasaki:
uma revisão narrativa**



Gabriel Orlandi

Júlia Caldato

Luis Gustavo Ramos Raupp Pereira

Maria Eduarda Caldato

Maria Eduarda Tomasetto

Mauricio Both

Patrick Bonacina

Paulo Afonso Sausen

Rafael Borislav Beal Welfer

Renan Mathias Ferreira Saltiel

Marcos Vinícius Dalla Lana

Introdução

A doença de Kawasaki (DK) se trata de uma vasculite aguda e sistêmica de etiologia desconhecida, que compromete vasos sanguíneos de médio calibre. Essa vasculite pode acometer vários órgãos, incluindo pulmões, intestinos e sistema nervoso central; entretanto, o comprometimento cardíaco é o mais significativo (1). Entre as principais comorbidades e complicações cardíacas associadas à DK estão a miocardite e o aneurisma coronariano (2). O impacto em longo prazo dessa síndrome em adultos ainda é desconhecido, mas aneurismas de artéria coronária, clinicamente silenciosos, podem ser reconhecidos após eventos cardíacos súbitos, incluindo casos de morte (3). A DK atinge todas as faixas etárias pediátricas, ainda que com frequências variáveis. A incidência da doença também varia globalmente, sendo mais prevalente no Japão e entre crianças descendentes de japoneses.

Acerca do diagnóstico, não há um teste ou achado específico para a DK, mas alguns sinais clínicos ajudam na detecção (1). Esses sinais incluem: febre persistente por mais de cinco dias, conjuntivite bilateral não exsudativa, língua framboesiforme com eritema labial ou de mucosa oral, eritema e edema nas extremidades, exantema ou erupção cutânea e, por fim, linfonomegalia cervical (5). O diagnóstico é geralmente confirmado quando o paciente apresenta febre, conforme descrito, associada a quatro dos cinco outros achados clínicos. No entanto, alguns pacientes que não cumprem todos esses critérios podem ser diagnosticados com Síndrome de Kawasaki atípica ou incompleta (1).

A doença de Kawasaki é geralmente tratável, incluindo o uso de imunoglobulina intravenosa, que diminui o risco de desenvolvimento de aneurismas da artéria coronária (AAC). Dado o alto risco de desenvolvimento de AAC em crianças pequenas com DK, o tratamento rápido e a vigilância em lactentes com a doença são essenciais, especialmente porque esses casos são mais difíceis de diagnosticar, a fim de também reduzir a frequência de AAC (6).

Em suma, percebe-se a importância de um conhecimento adequado sobre a Síndrome de Kawasaki. Nesse sentido, o objetivo principal deste trabalho foi revisar as principais alterações, manifestações e sequelas cardíacas da DK e sua recorrência.

Método

Para a elaboração desta revisão narrativa, foram consultadas, entre abril e julho de 2022, as seguintes bases de dados científicas: PubMed/MEDLINE e SciELO. Nas buscas nessas fontes, foram utilizados os termos: “*Kawasaki disease*” combinados com “*Cardiovascular*”, “*cardiac manifestations*”, “*myocarditis*” ou “*aneurism*”. Foram incluídos artigos originais de livre acesso, publicados entre 1998 e 2021, em português ou inglês, que abordavam alterações, manifestações e sequelas cardíacas da DK, a prevalência de aneurismas, miocardites e tratamentos. Foram descartados artigos que não respondiam ao objetivo específico ou com foco em manifestações não cardíacas. Em relação à seleção dos artigos, utilizando-se os critérios de inclusão, foram encontrados 27 artigos nas bases de dados. Após a leitura dos resumos, excluíram-se 18 artigos por não atenderem ao ob-

jetivo do estudo, obtendo-se um total de 9 artigos para análise completa do texto.

Resultados

Ao realizar a busca para a elaboração desta revisão, foram selecionados 9 artigos com base nos critérios de inclusão e exclusão mencionados. Dentre esses, 5 foram destacados por atenderem ao objetivo proposto.

Associação das sequelas cardíacas da DK entre casos recorrentes

Foi realizado um estudo transversal usando dados de pesquisas nacionais sobre a DK no Japão. Uma amostra de pacientes notificados foi dividida em dois grupos: casos iniciais e casos recorrentes. Foram analisadas as proporções de sequelas cardíacas, como aneurisma ou dilatação de coronárias, estenose ou estreitamento coronariano, infarto do miocárdio e lesões valvares entre as divisões. Observou-se que os pacientes com sequelas foram significativamente mais prevalentes entre os casos recorrentes. Além disso, a presença de aneurismas coronários gigantes foi 2 vezes mais provável em homens com a doença recorrente do que em casos iniciais, e 1,5 vez mais provável em mulheres com a doença recorrente do que naquelas com a primeira infecção (7).

Frequência de AAC na DK entre as diferentes faixas etárias

O percentual de AAC em todos os casos de DK foi observado dentro dos diferentes grupos com relação às idades das crianças. Os resultados relataram que o aparecimento de aneu-

rismas coronários foi especialmente alto em lactentes, com cerca de 45% dos casos desenvolvendo a condição. Em comparação, a frequência foi de 30% entre crianças de 1 a 5 anos e de 17,6% em crianças com 5 anos ou mais (6).

Diferenças no tratamento entre crianças com e sem a presença de aneurisma coronariano

Quase todas as crianças que desenvolveram aneurisma coronariano (95,8%) foram tratadas com imunoglobulinas, mas apenas 75% dessas crianças receberam o tratamento dentro de 10 dias após o início dos sintomas. Em contraste, 96,2% das crianças sem alterações na artéria receberam terapia com imunoglobulina, sendo que 90,6% delas foram tratadas dentro desse mesmo período (6). Além disso, em um estudo retrospectivo multicêntrico que analisou prontuários de 250 pacientes com DK, a maioria dos quais eram crianças menores de 5 anos de idade, foram reportadas anormalidades da artéria coronária, incluindo dilatações e aneurismas, em 12,9% dos pacientes que foram tratados apenas com aspirina, com a idade média ao diagnóstico dessas alterações sendo de 18 meses. Ademais, 21,2% dos pacientes, incluindo 27 do sexo masculino e 26 do sexo feminino, que receberam imunoglobulina intravenosa (IVIG) em combinação com aspirina, também apresentaram anormalidades de artéria coronária (8).

Predisposição genética relacionada à DK

Um estudo sobre a DK em famílias japonesas mostrou que a incidência do segundo caso da doença, um ano após o primeiro

na mesma família, é significativamente mais elevada do que na população geral. Aproximadamente 50% dos segundos casos ocorrem nos primeiros 10 dias após o aparecimento do caso índice, e o risco de ocorrência em gêmeos é de 13% (1). Esses achados corroboram a hipótese de predisposição genética para a doença, juntamente com fatores ambientais e a exposição a agentes etiológicos.

DK na infância e sua associação com doença arterial coronariana em longo prazo

Pesquisas indicam que as consequências da DK podem persistir por muito tempo após a resolução da doença. Estudos recentes demonstraram que pacientes com histórico de DK apresentam alterações estruturais e funcionais que aumentam a propensão à aterosclerose subclínica com a idade (9). No entanto, esse fator ainda não está completamente esclarecido, considerando as divergências observadas na literatura.

Tratamento de DK com IVIG em associação com metilprednisolona em casos de resistência à IVIG

Pacientes com resistência à IVIG têm maior risco de desenvolver lesões na artéria coronária, sendo importante uma terapia mais agressiva nesses casos. Um estudo sobre a DK em crianças com resistência à imunoglobulina indicou que pulsoterapia com metilprednisolona, em um curso de três dias de tratamento, parece beneficiar esse perfil de pacientes. Entretanto, uma única dose pulsada de metilprednisolona, quando combinada à IVIG, não demonstrou melhorar os resultados da doença

em comparação com a administração isolada da imunoglobulina, quando utilizada como proposta terapêutica primária (10).

DK e principais manifestações sistêmicas reportadas

Um estudo retrospectivo multicêntrico, realizado com base nos prontuários médicos de 250 pacientes italianos com DK, identificou as principais manifestações sistêmicas, listadas em ordem decrescente de frequência: febre, presente em todos os pacientes, com variação de 38,5°C a 40,0°C, com uma duração média de 8 dias; erupção cutânea polimorfa, presente em 88,4% dos pacientes; alterações na mucosa oral, reportadas em 87,6% da amostra; injeção conjuntival, presente em 83,2%; mudanças extremas com descamação lamelar periungueal, reportadas em 74% dos pacientes; linfadenopatia cervical aguda, presente em 70,4%. Dessa forma, 83,6% dos pacientes atenderam a todos os critérios diagnósticos para DK, enquanto 16,4% apresentaram diagnóstico incompleto (8).

Discussão

Uma possível explicação para os achados de Nakamura *et al.* reside na ocorrência de danos endoteliais pela DK (6). Desse modo, a recidiva do quadro leva a um maior tempo de exposição a fatores agressores e, conseqüentemente, eleva a taxa de eventos como aneurismas, estenoses e infartos. Tais achados são discordantes quando analisados em comparação aos de Mossberg *et al.* (5), os quais analisaram a frequência de AAC na DK entre as diferentes faixas etárias, visto que não houve relato do aumento de incidência com o aumento da idade e, por conseguinte,

do tempo de exposição a um possível fator desencadeante, mas, sim, um decréscimo desse evento. No entanto, esses achados, quando analisados comparativamente, são esperados de acordo com Castro *et al.* (1), visto que a DK é incomum em pacientes com menos de 6 meses ou mais de 8 anos, casos em que, todavia, há maior risco de formação de aneurismas coronarianos.

Outrossim, os estudos de Mossberg *et al.* (5) também relataram valores percentuais semelhantes para a adesão de imunoglobulinas no tratamento de crianças com DK que tiveram aneurisma e aquelas que não tiveram, com uma distinção de 21,2% no período de decisão terapêutica dentro dos primeiros 10 dias sintomáticos. A adesão foi mais tardia em pacientes que desenvolveram aneurisma. Uma hipótese razoável para explicar tal fato decorre da associação entre AAC e crianças de baixa idade portadoras de DK incompleta, já que esse grupo possui um diagnóstico mais difícil, o que, aliado a um atraso na tomada da decisão terapêutica, pode ocasionar o desenvolvimento do fenômeno. A maior dificuldade diagnóstica também é reiterada por se tratar de um quadro menos comum dentro do âmbito da DK, de acordo com as análises de Falcini *et al.* (7), pois o quadro de DK incompleta representou apenas 16,4% das ocorrências em um estudo retrospectivo multicêntrico italiano.

Falcini *et al.* (7) reportam valores distintos para a ocorrência de anormalidades da artéria coronária em relação ao tratamento com IVIG e à combinação de IVIG com aspirina. Uma possível hipótese para isso reside na ineficácia da combinação medicamentosa, o que, segundo os achados, levou ao aumento do número de anormalidades coronarianas.

Os achados de Castro *et al.* (1) reiteram o vínculo entre fatores ambientais e uma predisposição genética para o desenvolvimento de DK. O estudo justifica valores de prevalência maiores para DK entre japoneses e seus descendentes, além de observar uma prevalência muito superior da doença entre gêmeos em comparação à população em geral.

As conclusões de Kuo (9) acerca da associação de IVIG e metilprednisolona contribuem de forma significativa para a ampliação dos conhecimentos sobre a abordagem farmacológica em pacientes portadores de DK que são resistentes à IVIG.

De acordo com Duarte *et al.* (8), alterações metabólicas e disfunções endoteliais persistem por um longo prazo no organismo afetado. Nesse sentido, pode-se levantar a hipótese de que essas alterações estão associadas à recorrência de casos de DK, levando, como reportado por Nakamura *et al.* (6), ao aumento da frequência de sequelas cardíacas, como aneurismas e estenoses.

Conclusão

A DK é uma doença sistêmica de etiologia indeterminada, cujas manifestações clínicas derivam essencialmente da vasculite de artérias de médio porte, com maior prevalência na população pediátrica. Destaca-se a repercussão vascular principalmente nas artérias coronárias, com suas complicações e sequelas cardíacas graves, como miocardite aguda, arritmias, endocardites, pericardites e a formação de aneurismas coronarianos. É importante ressaltar que a DK é uma das principais causas de cardiopatia adquirida em crianças. O diagnóstico é baseado fundamentalmente em critérios clínicos, acompanhados por

exames complementares como o eletrocardiograma. Portanto, a realização de anamnese e exame físico de forma minuciosa e atenta pelo profissional de saúde é indispensável para determinar o diagnóstico dessa enfermidade.

Referências

1. CASTRO, P. A. de *et al.* Doença de Kawasaki. Kawasaki disease. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/8gwZLwdH3VZtxbXHvv6gP4G/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 09 jul. 2022.
2. DIONNE, A.; DAHDAH, N. Myocarditis and Kawasaki disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.13219>. Acesso em: 09 jul. 2022.
3. CANINO-RODRIGUEZ, A.; COX, R. A. Giant Coronary Aneurysms in a Young Adult Patient with Kawasaki Disease. *Puerto Rico Health Sciences Journal*, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19069372/>. Acesso em: 09 jul. 2022.
4. NEWBURGER, J. W. *et al.* Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. *Circulation*, 2004. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed. Acesso em: 09 jul. 2022.
5. MOSSBERG, M. *et al.* High risk of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *Rheumatology (Bulgaria)*, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8023999/>. Acesso em: 09 jul. 2022.
6. NAKAMURA, Y. *et al.* Cardiac sequelae of Kawasaki disease among recurrent cases. *Archives of Disease in Childhood*, 1998. Disponível em: <https://adc.bmj.com/content/78/2/163.long>. Acesso em: 09 jul. 2022.
7. FALCINI, F. *et al.* Pediatric rheumatology Kawasaki's disease in northern Italy: A multicenter retrospective study of 250 patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2002. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.ez116.periodicos.capes.gov.br/doi/epdf/10.1111/1756-185X.13219>. Acesso em: 09 jul. 2022.

-
8. DUARTE, R. *et al.* Kawasaki disease: a review with emphasis on cardiovascular complications. *Insights into Imaging*, 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/221845308_Kawasaki_disease_a_review_with_emphasis_on_cardiovascular_complications. Acesso em: 09 jul. 2022.
 9. KUO, H. C. Preventing coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Biomed Journal*, v. 40, n. 3, p. 141-6, jun. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6136281/>. Acesso em: 09 jul. 2022.



Sobre os autores



Amanda Mello Alves – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 166437@upf.br

Ana Carolina Strapazzon – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 199096@upf.br

Bianca Girotto Pasetti – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 189200@upf.br

Dionéia Tatsch Bonatto – Docente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: dioneiatatsch@upf.br

Eduardo Mendonça Azambuja – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 199252@upf.br

Eloiza Cristina Bringhamti da Silva – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 199253@upf.br

Felipe Rahman Mühl – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 196733@upf.br

Fernanda Rafaela da Rocha – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 187637@upf.br

Francine Ehrhardt Hoffmann – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 180986@upf.br

Gabriel Orlandi – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 182055@upf.br

Gabriel Reck Brentano – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 199359@upf.br

Gabriela Hoffmann – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 196547@upf.br

Gabriela Tagliapietra Hartmann – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 189203@upf.br

Gláucia Sarturi Tres – Docente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: glaucia@upf.br

Giovanni Gosch Berton – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 168112@upf.br

Isabeli Miozzo Petry – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 191524@upf.br

Isadora Turatto Freitas – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 190223@upf.br

Jeferson da Silva da Silva – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 182274@upf.br

Júlia Caldato – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 187976@upf.br

Júlia Hasegawa Rodrigues – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 195519@upf.br

Karoline Scussel Ruhmke – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 187790@upf.br

Ketelin Roos Tirloni – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 191331@upf.br

Lara Fabian de Moura – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 188242@upf.br

Larissa Kochenborger – Docente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: larissak@upf.br

Laura Faistel Marques – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: laura.fmarques@hotmail.com

Laura Vargas Halmann – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 189928@upf.br

Letícia Bertuzzi Dagnese – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 188243@upf.br

Luciana Estacia Ambros – Docente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: lucianambros@upf.br

Luciano Luiz Alt – Docente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: lucianoalt@upf.br

Luis Gustavo Ramos Raupp Pereira – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 187801@upf.br

Luíza Ramos Colpo – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 191428@upf.br

Marcos Vinícius Dalla Lana – Docente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: marcosdalla@upf.br

Maria Clara Spadari Guadagnin – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 168107@upf.br

Maria Clara Tonini Pagliarin – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 186256@upf.br

Maria Eduarda Andres – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 193754@upf.br

Maria Eduarda Broco – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 188121@upf.br

Maria Eduarda Caldato – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: mariacaldato@gmail.com

Maria Eduarda Dupond Kindel – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 186020@upf.br

Maria Eduarda Tomasetto – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 188031@upf.br

Mariana Pastre Bortoluzzi – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 187675@upf.br

Mauricio Both – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: mauricio-both@hotmail.com

Nathália Lorenzoni Costa – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 182090@upf.br

Nathalia Strapazzon Mulinari – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 182225@upf.br

Natasha Balen – Docente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: natasha@upf.br

Patrick Bonacina – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: patrickbona14@gmail.com

Paulo Afonso Sausen – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 185484@upf.br

Pedro Medeiros Beder Reis – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 168209@upf.br

Rafael Borislav Beal Welfer – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 185947@upf.br

Renan Mathias Ferreira Saltiél – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 188089@upf.br

Silvane Nenê Portela – Docente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: portela@upf.br

Tayná Nicole Dietzmann – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 182393@upf.br

Yohanna dos Santos Pohlmann – Discente do Curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo. E-mail: 199571@upf.br

