

## CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA

JAN A DEZ - 2024 - VOL. XXXVII - Nºs 1-4

### Editorial - "Quo Vadis Medicamentum?"

Caio Moreno Perret Novo, Rossano Kepler Alvim Fiorelli ..... 06

1. Análise Retrospectiva da Displasia Congênita de Quadril em um Ambulatório de Ortopedia de um Hospital Público de Chapecó, Brasil

#### **Retrospective Analysis of Congenital Hip Dysplasia in an Orthopedic Outpatient Clinic of a Public Hospital in Chapecó, Brazil**

Renato Bernardes Araújo, Felipe Bettero Mendes do Vale, Luiz Antônio Freire Toledo, Robson Chiesa, Guilherme Baldissera Damiani ..... 07

2. Cefaleia em Pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal Mesial com Esclerose Hipocampal: Uma Revisão Integrativa

#### **Headache in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis: An Integrative Review**

Ayssa Carramanho Campos, Jasmine Magalhães Walker, Marcelo Cruz de Mendonça Silvano, Maria Clara Loiola, Rian Lenon Santos Lima, Vinícius de Carvalho Siqueira Alves, Kleber Prado Liberal Rodrigues, Quelly Christina França Alves Schiave ..... 18

3. Desenvolvimento Neuropsíquico Humano: Uma Análise dos Fatores que Influenciam o Sistema Límbico e as Emoções

#### **Human Neuropsychic Development: An Analysis of Factors Influencing the Limbic System and Emotions**

Lynda Beckman Carmo, Isabella Arce Leite Rocha, Vitor Lopes, Yasmim Mamede Vital Souza, Yuri Dörner Vital de Brito, Pedro Henrique de Castro Torres, Guilherme Ribeiro Farias de Oliveira, Kleber Prado Liberal Rodrigues, Quelly Christina França Alves Schiave ..... 23

4. Efeitos da Privação do Sono: Uma Revisão de Literatura

#### **Effects of Sleep Deprivation: A Literature Review**

Arthur Ferreira de Souza Neto, Cindy Pedrosa Brandão, Katia Araújo de Souza, Klemerson Gustavo Marinho da Silva, Iago Levi Reis Paiva da Costa, Pedro Henrique Brandão Castelo Branco, Kleber Prado Liberal Rodrigues, Quelly Christina França Alves Schiave ..... 28

5. Evolução e Impacto da Escleroterapia com Espuma no Tratamento de Varizes de Membros Inferiores no Sistema Único de Saúde Brasileiro

#### **Evolution and impact of foam sclerotherapy in the treatment of varicose veins of the lower limbs in the Brazilian Unified Health System**

Francisco Reis Bastos, Thales Borges Marques, Bernardo Cunha Senra Barros, Marcos Arêas Marques, Cleinaldo de Almeida Costa, Stênio Karlos Alvim Fiorelli, Rossano Kepler Alvim Fiorelli ..... 34

6. Hepatite Imunomediada por Mecanismo de Hipersensibilidade Associada ao Uso de Chá de Ayahuasca: Relato de Caso

#### **immune-mediated Hepatitis by Hypersensitivity Mechanism Associated with the use of Ayahuasca Tea: Case Report**

Giovana Bertin Mira, Ludmila Fonseca Ruy, Natalia Faria Mesquita, Ruben Luís de Avelino Carneiro, Nayara Peres Aguiar, Geisa Perez Medina Gomide ..... 43

7. Hérnia Ventral com Cisto Hepático Gigante: Relato de Caso

#### **Ventral Hernia with Giant Hepatic Cyst: Case Report**

Nicole Mansour Barroso, Natália Corbetta Sánchez, Letícia Silva Flôr dos Santos, João Vitor Fazzio de Andrade Cordeiro, Amanda Priscila de Carvalho Almeida, Rodrigo Felipe Ramos ..... 49

8. Influência da Suplementação por Ômega 3 e Vitamina B12 no Sistema Nervoso Central

**Food supplementation and its influence on the central nervous system**

*Manuela Ribeiro de Queiroz, Elise Garrido Cambra de Freitas, Júlia Leite Maurício, Luana Violeta Rodrigues de Matos, Maria Eduarda Aquino Gil de Freitas, Sofia Alves Rebouças Tomé Praciano, Kleber Prado Liberal Rodrigues, Quelly Christina França Alves Schiave* ..... 54

9. Nervo Vago e Regulação Gastrointestinal

**Vagus Nerve and Gastrointestinal Regulation**

*Ana Júlia Lima Venturelle, André Almeida Gurgel do Amaral, Giovanna Araújo Barbosa, José Ribamar Martins Neto, Kathriny Corrêa da Gama Brilhante, Victor de Orleans Souza Gadelha, Barude Espara Júnior, Kleber Prado Liberal Rodrigues, Quelly Christina França Alves Schiave* ..... 59

10. Neuroplasticidade e Música: Impacto dos Estímulos Sonoros na Aprendizagem sob a Lente da Neurociência - Uma Revisão de Literatura

**Neuroplasticity and Music: Impact of Sound Stimuli On Learning Through The Lens Of Neuroscience - A Literature Review**

*Aurélia Celeste Andrade da Silva, Eduarda Pereira Martins, José Eduardo Pará Nunes, Maria Eduarda Gomes Rodrigues, Tatiane Almeida, Leonardo Dias Mar Lages, Kleber Prado Liberal Rodrigues, Quelly Christina França Alves Schiave* ..... 64

11. Revisão dos Aspectos Clínicos da Hepatite C

**Review of Clinical Aspects of Hepatitis C**

*Marco Antônio Copello, Ana Luiza Copello, Marcus Vinícius Copello, Max Kopti Fakoury, Fábio de Souza, Carlos Eduardo Brandão Mello* ..... 69

12. Revisão dos Aspectos Clínicos do Comprometimento Cardiovascular na Hepatite pelo vírus C

**Review of Clinical Aspects of Cardiovascular Involvement in Hepatitis Virus C (HCV)**

*Marco Antônio Copello, Ana Luiza Copello, Marcus Vinícius Copello, Max Kopti Fakoury, Fábio de Souza, Carlos Eduardo Brandão Mello* ..... 77



### **Editor Chefe**

Mário Barreto Corrêa Lima

### **Editores Adjuntos**

Aureo do Carmo Filho

Fernando Raphael de Almeida Ferry

Lucas Pereira Jorge de Medeiros

Marcelo Costa Velho Mendes de Azevedo

Maria Aparecida de Assis Patroclo

Max Kopti Fakoury

Max Rogério Freitas Ramos

### **Conselho Editorial**

Carlos Alberto Basílio de Oliveira (Anatomia Patológica)

Carlos Eduardo Brandão Mello (Gastroenterologia)

Luiz Eduardo da Motta Ferreira (Clínica Médica)

Maria Cecília da Fonseca Salgado (Reumatologia)

Maria Lúcia Elias Pires (Endocrinologia)

Omar da Rosa Santos (Nefrologia)

Omar Lupi da Rosa Santos (Dermatologia)

Paulo Henrique Murtinho Couto (Ortopedia)

Pietro Novellino (Cirurgia Geral)

Terezinha de Souza Agra Belmonte (Endocrinologia Infantil)

### **Assistência Administrativa**

Pedro Antonio André da Costa

### **Projeto Gráfico e Diagramação**

Luiz Eduardo da Cruz Veiga

Apoio:



## Instruções aos Autores

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

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

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

As publicações dos Cadernos Brasileiros de Medicina versarão estruturadas a partir dos seguintes modelos:

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

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

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

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

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

**Relatos de casos:** estudo descritivo de casos peculiares, em série ou isolados, que mereçam, pela representatividade científica e/ou riqueza de comentário, o interesse da comunidade profissional.

**Cartas:** Opiniões e comentários sobre publicação da revista ou sobre temas de notório interesse da comunidade científica.

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

**Formatação do escrito:**

- envio de arquivo word, digitado em espaço duplo, com margens de 2,5 cm e com formato e tama-

nho de letra Arial, tipo 12.

- todas as páginas devem ser numeradas

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

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

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

- a quarta página iniciará o corpo do texto:

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

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

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

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

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

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

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

Exemplos do estilo de referências bibliográficas:

Artigos:

1. Vianna RR. A prevalência da demência de Al-

zheimer numa população de um bairro de idosos. Arq Bras Psiquiatr. 1997;18(3):111-5.

2. Teixeira A, Jonas J, Lira M, Oliveira G. A encefalopatia hepática e o vírus da hepatite c. Arch Eng Hepat. 2003;25(6):45-7.

3. Cardoso V, Jorge T, Motta F, Pereira C. Endocardite infecciosa e cirurgia de troca valvar. Jour Int Cardiol. 2001;77980:34.

Livros:

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

Capítulo livro:

1. Lant FC, Cerejo PM, Castelo RB, Lage LL. Quedas em idosos. In: Barboza BZ, Azevedo VM, Salomão

RC, editores. O idoso frágil. 1ª ed. São Paulo: Chateau e machara editora; 1992. p. 234-40.

- Agradecimentos são permitidos ao final do artigo.

Os trabalhos devem ser enviados por correio eletrônico.

E-mail: cadbrasmed@gmail.com

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

CBM. Cadernos Brasileiros de Medicina (on line)

ISSN: 1677-7840

ISS: 0103-4839

## Editorial

Caio Moreno Perret Novo<sup>1</sup>, Rossano Kepler Alvim Fiorelli<sup>2</sup>

### "*Quo Vadis Medicamentum?*"

A milenar construção do saber médico e a intenção do cuidado ao próximo acompanha de perto os amplos passos da modernização e da liquidez manifesta assumidas pelas relações humanas da atualidade. A olhos vistos, as virtudes de um passado clássico, instrutivo e conservador se colidem com a urgência de um presente revolucionário e fugaz nos processos de formação da classe médica na atualidade. Sem quaisquer romantizações ou menosprezos às abdições individuais e ao dito sacerdócio com os quais se exercia a purista e prática médica de outrora; ou aos percalços de uma contemporaneidade fútil e sobrecarregada de demandas profissionais externas que nada se relacionam com a intenção genuína do cuidar, torna-se inevitável o questionamento do propósito individual imbuído na atuação dos recentes egressos em medicina. Que médicos estamos formando hoje? De que médicos o mundo precisa atualmente? Ainda há espaço para a humanidade no cuidar do próximo? Estas e outras reflexões não de nortear o constante renascimento do ato médico. Entretanto para reinvenção de um futuro médico sólido como outrora e revolucionário como se vislumbra, não se há de olhar somente aos ostracismos e conservadorismos da antiga prática médica. Bem como não há de se concentrar na ganância e efemeridade que testemunhamos no exercício da profissão na contemporaneidade. Ao revés, há de se falar no resgate de determinadas virtudes e na revolução que há de ser feita nos seus ostracismos e conservadorismos

em prol de um futuro que atualmente precisa ser viável para ser excelente. Em um espaço amplo e fértil para filosofar a formação, a atuação do jovem que ingressa na graduação é livre o suficiente para que as suas intenções e objetivos ditem as veredas de sua atuação, feliz ou infelizmente. A finalidade maior em busca da melhor estrada em direção ao futuro que se pretende ter é a que tangenciasse as fronteiras do conhecimento em permeio do processo de exercício do cuidado ao próximo. Objetivo auspicioso em um contexto social no qual a enorme maior parte das pessoas não conta com estradas. Sequer a segurança alimentar da população é universal. Bem como não é o acesso à água potável, por exemplo. Mas dentro dos muitos privilégios que possibilitam percorrer este caminho, mesmo em momentos muito embrionários da formação, ser agraciado com o ambiente acadêmico fértil permite engajar em uma trajetória onde a maior beleza é a possibilidade de vivenciar a academia não de forma expectante e passiva, mas assumindo o papel de criação e edificação de conhecimento. Testemunhar esta possibilidade como forma de atuação em medicina é bastante disruptiva com o estereótipo do médico assistente em seu jaleco e estetoscópio. Ou bisturi e pijama cirúrgico, coisa que o valha. E quanto mais parecia epifânico o concílio do caminho de formação na medicina assistencial e os trajetos rumo a formação do conhecimento, mais estes caminhos parecem estar distantes e conflituosos. Em tempos em que se vive de forma muito múltipla, ambos os espaços parecem se esbarrar e se conflitar, como em um embate de motrizes incertas por parte dos integrantes destes ambientes tão distintos. Aos encantados, cabe a escolha de um caminho que cedo ou tarde se convencerão que se trata do caminho certo, dentro das escolhas tradicionais da profissão.

<sup>1</sup>MD, PhD - Especialista em Neuroproteção e Estratégias Regenerativas, ex-aluno da EMC/UNIRIO - Turma CXXXII - 2019.2. <sup>2</sup>MD, PhD, Professor Titular do Departamento de Cirurgia Geral e Especializada da UNIRIO; Membro titular da Academia Nacional de Medicina; Coordenador da pós-graduação em Medicina da UNIRIO.

# Análise Retrospectiva da Displasia Congênita de Quadril em um Ambulatório de Ortopedia de um Hospital Público de Chapecó, Brasil

Renato Bernardes Araújo<sup>1</sup>, Felipe Bettero Mendes do Vale<sup>1</sup>, Luiz Antônio Freire Toledo<sup>1</sup>, Robson Chiesa<sup>1</sup>, Guilherme Baldissera Damiani<sup>1</sup>

## Resumo

Este estudo retrospectivo analisa a incidência da displasia do desenvolvimento do quadril (DDQ) em neonatos atendidos no ambulatório de ortopedia de um hospital público em Chapecó, Brasil, entre 2022 e 2024. Foram incluídos 113 recém-nascidos (72 meninas e 41 meninos) com suspeita de instabilidade do quadril, diagnosticados com base em exames físicos e ultrassonografia pelo método de Graf. Os resultados revelaram uma prevalência de DDQ de 0,47% ao nascimento, aumentando para 0,56% aos três meses de vida, com maior ocorrência em neonatos de apresentação pélvica. O exame físico pediátrico apresentou alta sensibilidade (93,94%), porém baixa especificidade (3,75%), enquanto o exame ortopédico demonstrou maior acurácia (83,19%) e especificidade (87,50%). Tratamento com suspensório de Pavlik foi necessário em 32 casos, com apenas um caso de intervenção cirúrgica. Fatores como doenças maternas e condições neonatais não apresentaram correlação significativa com a necessidade de intervenção, embora a apresentação pélvica tenha sido identificada como um fator de risco relevante. O estudo destaca a importância do diagnóstico precoce e do treinamento adequado dos profissionais para a detecção de DDQ, visando reduzir complicações a longo prazo, como a osteoartrite.

**Palavras-chave:** displasia do desenvolvimento do quadril, método de Graf, rastreamento neonatal.

## Retrospective Analysis of Congenital Hip Dysplasia in an Orthopedic Outpatient Clinic of a Public Hospital in Chapecó, Brazil

### Abstract

This retrospective study analyzes the incidence of developmental dysplasia of the hip (DDH) in neonates seen at the orthopedic outpatient clinic of a public hospital in Chapecó, Brazil, between 2022 and 2024. A total of 113 newborns (72 girls and 41 boys) with suspected hip instability were included, diagnosed based on physical examinations and ultrasound using the Graf method. The results revealed a DDH prevalence of 0.47% at birth, increasing to 0.56% at three months of age, with a higher occurrence in neonates with breech presentation. The pediatric physical examination showed high sensitivity (93.94%) but low specificity (3.75%), while the orthopedic examination demonstrated higher accuracy (83.19%) and specificity (87.50%). Pavlik harness treatment was required in 32 cases, with only one case requiring surgical intervention. Factors such as maternal diseases and neonatal conditions did not show a significant correlation with the need for intervention, although breech presentation was identified as a relevant risk factor. The study highlights the importance of early diagnosis and adequate professional training to improve the detection of DDH, aiming to reduce long-term complications such as osteoarthritis.

**Keywords:** developmental dysplasia of the hip, Graf method, neonatal screening.

### Correspondência

Renato Bernardes Araújo  
Rua Achilles Tomazzeli, 522D  
89814-055 - Chapecó/SC - Brasil  
E-mail: renato.bernardes.araujo@gmail.com

<sup>1</sup>Universidade Federal da Fronteira Sul.

## 1. Introdução

### 1.1. Contextualização do tema

A Displasia do Desenvolvimento do Quadril (DDQ) é a doença congênita mais comum do sistema locomotor em todo o mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 10% a 15% dos doentes com menos de 50 anos que necessitam de prótese de quadril devem-se à DDQ. A associação do exame físico neonatal e do exame complementar da ultrassonografia do quadril com método de Graf permite a identificação e indicação de início precoce do tratamento da displasia do desenvolvimento do quadril em recém-nascidos, evitando graves impactos na qualidade de vida e financeiros no futuro desses indivíduos e suas famílias.

O presente estudo tem como objetivo uma análise retrospectiva dos prontuários de neonatos nascidos em um hospital do Oeste de Santa Catarina, com suspeita de diagnóstico de displasia do desenvolvimento do quadril. O escopo deste estudo baseia-se em analisar o perfil epidemiológico dos neonatos dessa região.

### 1.2 Justificativa

Avaliar a prevalência de diagnosticar precocemente as alterações da displasia do desenvolvimento do quadril no pós parto com objetivo de iniciar tratamento imediato, alcançando com isso uma significativa redução do emprego de recursos financeiros com empenho de equipes multidisciplinares no seguimento do tratamento impostos pelas sequelas e complicações funcionais da articulação do quadril (necrose de cabeça do fêmur, luxação crônica, alterações articulares e de marcha), com prejuízo importante no prognóstico e na qualidade de vida.

#### 1.3.1. Objetivos Gerais

Analisar o perfil epidemiológico da DDQ em crianças nascidas entre março de 2022 e março de 2024.

#### 1.3.2. Objetivos Específicos

Avaliar a acurácia do exame físico realizado pelas especialidades de Pediatria e Ortopedia na suspeita de DDQ, observar a distribuição da doença por sexo e lateralidade. Correlacionar fatores de risco (comorbidades maternas e fetais, idade gestacional e apresentação ao nascer). Classificar pela via ultrassonográfica a doença de acordo com o método de Graf e estabelecer porcentagens de crianças acometidas de acordo com sexo e lateralidade.

## 2. Revisão da Literatura

### 2.1 Conceito de Displasia do Desenvolvimento do Quadril

A Displasia do Desenvolvimento do Quadril (DDQ) abrange uma variedade de anormalidades que afetam o quadril durante o crescimento, como subluxação, luxação e displasia, sendo uma condição prevalente na ortopedia pediátrica em neonatos, que se desenvolve ao longo da vida, caracterizada pela instabilidade ou deslocamento da articulação do quadril. A instabilidade do quadril é definida pelo sinal de Ortolani, que indi-

ca subluxação, luxação ou a redução desses estados. O termo "luxação" é reservado para luxações completas e irreversíveis.

Nos bebês, a extremidade proximal do fêmur, incluindo o trocanter maior e o colo femoral, é composta inteiramente por cartilagem. Entre os 4 e 7 meses de vida, ocorre a ossificação nessa região, que continua crescendo lentamente até a vida adulta. O crescimento do fêmur proximal ocorre em três áreas principais: placa fisária, placa de crescimento do trocanter maior e istmo do colo femoral<sup>1,2</sup>.

O desenvolvimento do quadril é influenciado por fatores como tração muscular, forças de sustentação de peso, nutrição articular e circulação. Alterações nesses fatores podem impactar significativamente o desenvolvimento normal do fêmur e do acetábulo. Nos recém-nascidos, a incidência varia de 1:1000 a 3,4:100. Incidências mais altas são relatadas quando a triagem envolve tanto o exame clínico quanto a ultrassonografia<sup>2,3</sup>.

A deficiência no diagnóstico correto e o atraso no início imediato do tratamento nos primeiros meses de vida ocasionam um pior prognóstico, maior dificuldade de abordagem corretiva e elevam o risco de desenvolvimento de osteoartrite precoce do quadril, o que corrobora para um impacto socioeconômico negativo, com limitação funcional da articulação do quadril e piora expressiva da qualidade de vida<sup>4</sup>.

### 2.2. Diagnóstico

Ao exame físico, a DDQ se apresenta clinicamente com encurtamento do membro inferior afetado (Sinal de Galeazzi), alteração assimétrica nas dobras glúteas e da coxa (Sinal de Peter-Bade), bem como na redução da amplitude de movimento do quadril, com a flexão em rotação externa do quadril (Sinal de Drenann). Com base nas suspeitas, realizam-se as manobras de Ortolani e Barlow ao nascimento. Complementarmente ao exame físico, utiliza-se a ultrassonografia com o **Método de Graf** e a radiografia da bacia e quadril como exames de imagem<sup>5</sup>.

### 2.3. Fatores de Risco

O histórico familiar tem grande influência no desenvolvimento da displasia do quadril, sendo até 12 vezes mais comum em parentes de primeiro grau do que de segundo grau, o que caracteriza um fator genético relacionado a grupos de cromossomos com os genes COL2A1, DKK1, HOXB9, HOXD9 e WISP3<sup>6,7</sup>.

Durante a gestação, podem ocorrer restrições mecânicas no terceiro trimestre gestacional, elevando a chance de DDQ. A apresentação pélvica é o fator de risco mais citado como determinante para o desenvolvimento da DDQ, seguido da pós-maturidade, oligodramnia, macrossomia e gemelaridade<sup>8,9</sup>.

### 2.4. Tratamentos disponíveis

Os tratamentos usuais à DDQ são o uso do Suspensório de Pavlik quando iniciado até os 06 meses de idade. Após isso pode se lançar mão do gesso pelvipo-

dálico em flexão, rotação externa e abdução. E em casos refratários ao tratamento conservador pode-se lançar mão das osteotomia acetabulares (Ex: Salter; Shelf), femurais (Soutwick; Krammer e Bramada; Dunn) ou combinadas.

O diagnóstico precoce da DDQ e o uso de métodos eficazes de tratamento, podem prevenir complicações futuras. Estudos mostram que apenas 0,012% dos neonatos avaliados e tratados com a técnica correta desenvolvem complicações futuras<sup>10,11</sup>.

Quando não tratada, a DDQ pode implicar complicações graves, como a osteoartrite do quadril secundária, que pode reduzir a qualidade de vida e exigir correção cirúrgica de alta complexidade e alto custo<sup>12,13</sup>.

### 3. Metodologia

#### 3.1. Amostra e Local

A amostra incluiu neonatos nascidos na maternidade pública do hospital de Chapecó, Santa Catarina (Brasil), com suspeita de displasia do desenvolvimento do quadril (DDQ), independentemente de origem étnica, primogenitura ou condição social familiar. A hipótese diagnóstica inicial baseou-se em exames físicos com testes de Ortolani e Barlow realizados pelo pediatra da sala de parto e pelos residentes de pediatria nos dois dias subsequentes. Esses neonatos foram encaminhados para avaliação pelos residentes de ortopedia e posteriormente reavaliados ambulatorialmente no mesmo hospital. Todos os neonatos encaminhados à ortopedia, independentemente da especialidade ortopédica detectar instabilidade no exame físico, foram submetidos à ultrassonografia (US) com o método de Graf após 15 dias de vida e reavaliados por um ortopedista pediátrico experiente aos 30 e 90 dias de vida. O diagnóstico definitivo de DDQ foi determinado pela presença de instabilidade no exame físico, confirmado pela ultrassonografia com o método de Graf, que foi seriado nos casos classificados como IIA devido à imaturidade do quadril e ao desfecho incerto no curto prazo.

#### 3.2. Critérios de inclusão

Neonatos nascidos na maternidade entre 2022 e 2024, com suspeita de instabilidade do quadril pelos testes de Ortolani e Barlow, seguidos pela avaliação ultrassonográfica com o método de Graf. Crianças foram selecionadas independentemente da gravidade, sexo ou histórico familiar, desde que seu diagnóstico estivesse documentado no prontuário médico.

#### 3.3. Critérios de exclusão

Neonatos que não completaram o seguimento de tratamento ou apresentaram outros distúrbios ortopédicos concomitantes que pudessem interferir

na análise dos resultados da DDQ foram excluídos.

### 3.4. Análise dos Dados

Os dados foram analisados utilizando o software OpenAI GPT-4 (2024). A análise estatística incluiu o coeficiente "r" de correlação de Pearson, teste Qui-Quadrado e teste Z para identificar os principais fatores de risco associados à instabilidade do quadril<sup>15,16</sup>.

## 4. Resultados

### 4.1. Resultados gerais

Entre 01/03/2022 e 01/03/2024 nasceram em uma maternidade pública de Chapecó 6987 neonatos. Destes, foram encaminhadas pela pediatria para avaliação ortopédica 125 bebês. Do montante avaliado, 113 preencheram os critérios de seleção do estudo por completude de dados registrados em prontuário virtual.

Foram avaliadas 72 crianças do sexo feminino e 41 do sexo masculino. Foram procedidos exames físicos seriados dos quadris dessas crianças pela equipe de pediatria e ortopedia. Foram considerados instáveis pela pediatria 85 quadris no lado esquerdo e 63 quadris no lado direito.

Pela ortopedia foram considerados instáveis 22 quadris no lado esquerdo e 26 quadris no lado direito.

Houve uma tava de concordância entre o exame físico pediátrico em relação ao ortopédico foi de 33,6%. Especificamente, 18 quadris no lado esquerdo foram considerados instáveis por ambas as especialidades e 20 quadris no lado direito foram considerados instáveis por ambas as especialidades.

No primeiro retorno ao ambulatório de ortopedia, com cerca de 01 mês devida 33 receberam de imediato o diagnóstico de instabilidade de algum dos quadris no exame físico complementada pelo exame ultrassonográfico.

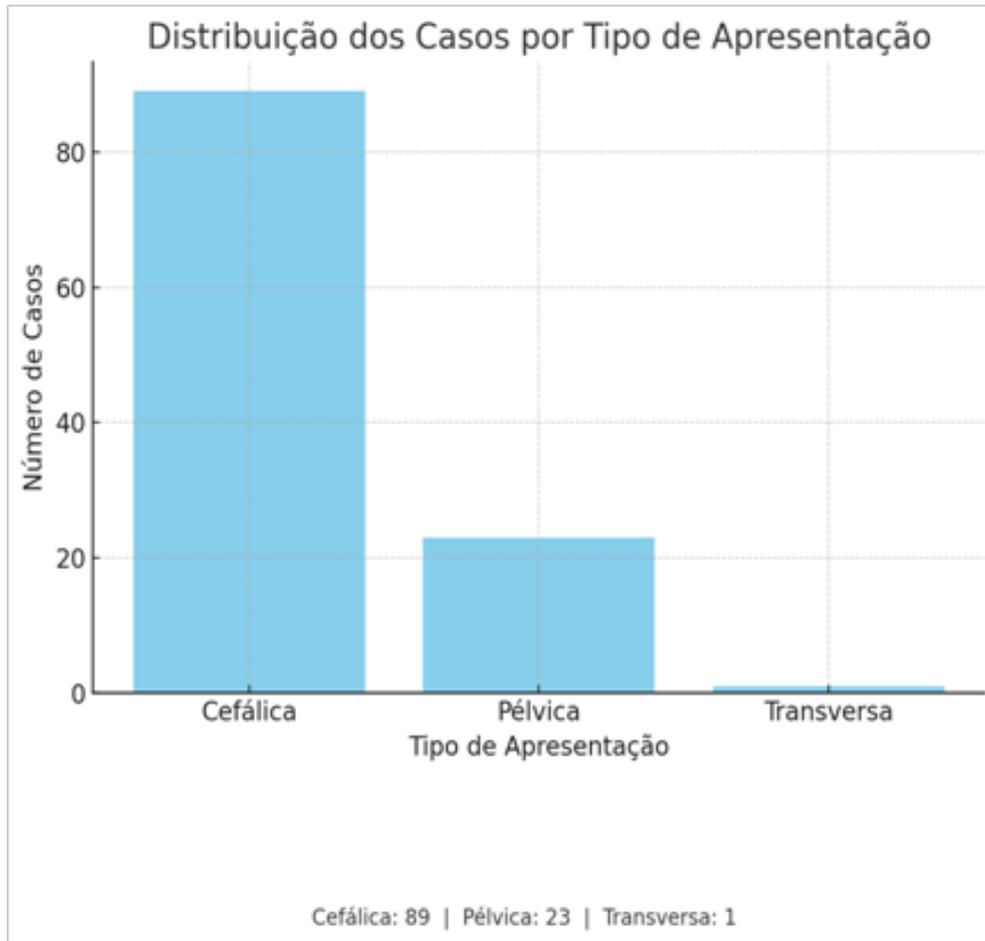
Na reavaliação aos 03 meses de vida houve 06 (22,22%) crianças previamente classificadas com GRAF IIA que foram reexaminadas e mantiveram sinais de instabilidade no exame físico do quadril ou piora do GRAF.

O percentual encontrado de crianças com DDQ foi de 0,47% aos recém-nascidos à 0,56% na avaliação após os 3 meses de idade.

A análise estatística dos dados foram feitas para avaliar se a idade gestacional, condições clínicas dos neonatos, doenças maternas, distocias do binômio materno fetal ou apresentação ao nascer exerceram efeito na etiologia da DDQ na amostra estudada.

Segue a distribuição das apresentações ao nascer das crianças:

**Gráfico 1.** Distribuição dos casos por tipo de apresentação

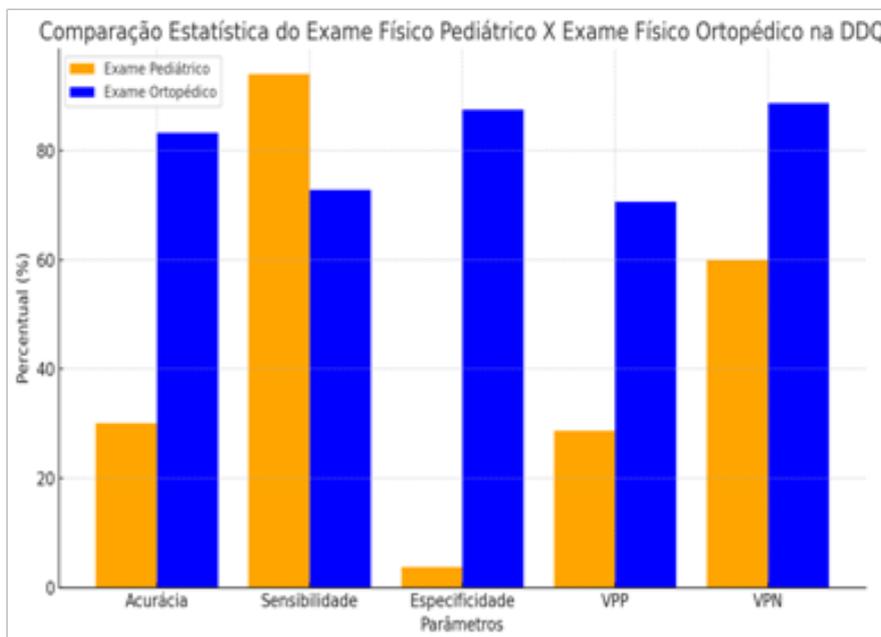


**4.2. Avaliação dos Exames Físicos**

O exame físico Pediátrico apresentou os seguintes parâmetros: Sensibilidade: 93,94; Especificidade: 3,75%; Acurácia: 30,09%; Valor Preditivo Positivo (VPP): 28,70%; Valor Preditivo Negativo (VPN): 60,00%.

O Exame físico ortopédico apresentou os seguintes parâmetros: Sensibilidade: 72,73%; Especificidade: 87,50%; Acurácia: 83,19%; Valor Preditivo Positivo (VPP): 70,59%; Valor Preditivo Negativo (VPN): 88,61%.

**Gráfico 2.** Comparação entre exame físico pediátrico e ortopédico na DDQ



### 4.3. Classificação dos Quadris Segundo o Método de Graf

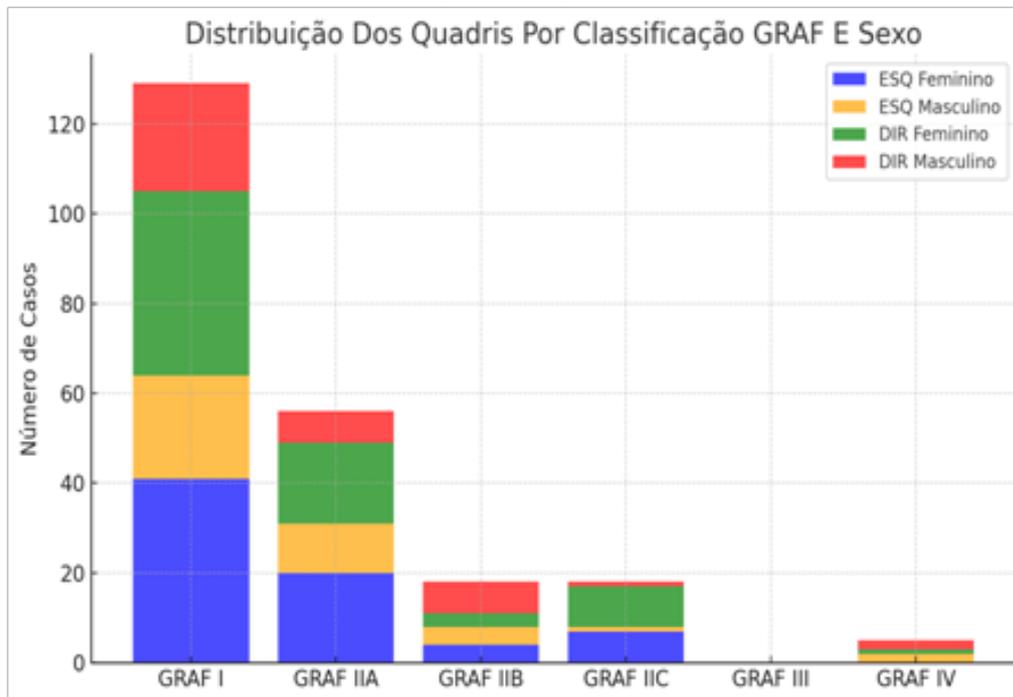
As crianças foram tabeladas e classifica-

das quanto ao sexo e a lateralidade de suas displasias de quadril, conforme a tabela 1 e o gráfico 2.

**Tabela 1.** Classificação de GRAF por sexo e lateralidade

Classificação GRAF	ESQ Feminino	ESQ Masculino	DIR Feminino	DIR Masculino	Total ESQ + DIR
GRAF I	41	23	41	24	129
GRAF IIA	20	11	18	7	56
GRAF IIB	4	4	3	7	18
GRAF IIC	7	1	9	1	18
GRAF III	0	0	0	0	0
GRAF IV	0	2	1	2	5

**Gráfico 3.** Classificação de GRAF por sexo e lateralidade



### 4.4. Intervenções e Tratamentos

Para as crianças com instabilidade do quadril foi instituído o tratamento com suspensório de Pavlik e acompanhadas com exames seriados de ultrassonografia com método GRAF e após os 03 meses de vida radio-

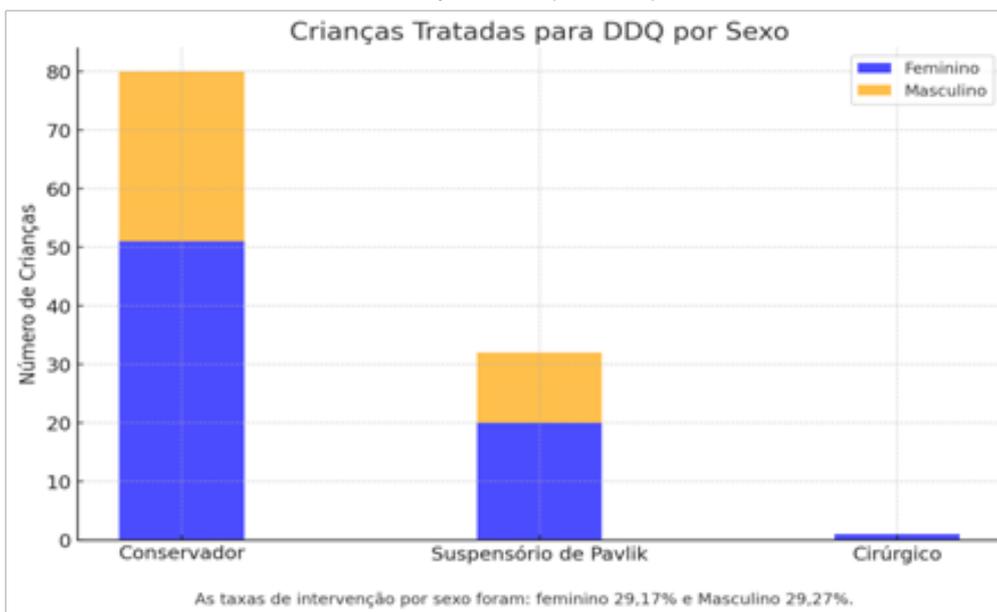
grafia da bacia em incidência anteroposterior. Apenas uma criança não demonstrou melhora com o uso do suspensório e foi submetida à redução cirúrgica. Nenhuma criança foi tratada com redução incruenta por imobilização gessada.

**Tabela 2.** Crianças tratadas para DDQ por sexo

Tratamento	F	M	TOTAL
Conservador	51	29	80
Suspensório de Pavlik	20	12	32
Cirúrgico	1	0	1

As taxas de intervenção por sexo foram: feminino 29,17% e Masculino de 29,27%.

**Gráfico 4.** Crianças tratadas para DDQ por sexo



#### 4.5. Análise da Idade Gestacional

A média da idade gestacional dos recém-nascidos do sexo feminino foi de aproximadamente 38 semanas e 5 dias com desvio padrão de 1,36.

Os recém-nascidos do sexo masculino tiveram idade gestacional média de 38 semanas e 2 dias com desvio padrão de 1,49 semanas

Foram identificados 8 prematuros, sendo 5 do sexo masculino e 3 do sexo feminino.

Não houve nenhum nascimento pós-termo (idade gestacional superior a 42 semanas).

A correlação de Pearson entre a idade gestacional em semanas e a necessidade de tratamento médico é de aproximadamente 0,068. O p-valor associado é 0,476.

**Tabela 3.** Classificação da idade gestacional por sexo

Classificação da Idade Gestacional (IG)	Sexo	Média IG	Desvio Padrão IG	Número de Crianças
Prematuro tardio (34 a < 37 semanas)	F	34+6	0+2	3
Prematuro tardio (34 a < 37 semanas)	M	35+4	0+6	5
Termo (39 a < 41 semanas)	F	39+3	0+4	42
Termo (39 a < 41 semanas)	M	39+3	0+4	15
Termo precoce (37 a < 39 semanas)	F	37+4	0+3	24
Termo precoce (37 a < 39 semanas)	M	37+6	0+4	19
Termo tardio (41 a < 42 semanas)	F	41+0	0+0	3
Termo tardio (41 a < 42 semanas)	M	41+1	0+0	2
Prematuro precoce (< 34 semanas)	F	0	0	0
Pós-termo (> 42 semanas)	M	0	0	0

#### 4.6 Análise das Condições Clínicas dos Neonatos

Foram encontrados 2 casos de sífilis neonatal, 2 casos de gemelaridade, 1 caso de torcicolo congênito, 1 caso de GIG (Grande para Idade Gestacional), 1 caso de RCIU (Restrição de Crescimento Intrauterino), 1 caso de pé torto congênito e 1 caso de fenda palatina entre os recém-nascidos analisados

Dos neonatos um total de 9 apresentaram condições clínicas relevantes, representando 8% da amostra com um Desvio Padrão de 0,27. O Coeficiente de Correlação de Pearson (r) entre as "doenças do bebê" e a necessidade de intervenções na DDQ é de aproximadamente -0,117.

#### 4.7 Análise das Doenças Maternas

Foram encontrados 4 casos de VDRL positivo, 2 casos de pré-eclâmpsia, 2 casos de toxoplasmose positiva, 1 caso de DHGE (Doença Hipertensiva Gestacional Específica), 3 casos de hipertensão materna, 1 caso de falha na indução e 1 caso de placenta prévia entre as doenças maternas registradas.

As 14 doenças maternas representam 12% da amostra com um Desvio padrão de 0,33. A correlação (r) entre doenças maternas e intervenções: -0,064.

#### 4.8. Análise das Distocias do Binômio Materno-Fetal

Foram registrados 4 casos de falha de indução,

1 caso de circular de cordão, 1 caso de hemorragia uterina, 1 caso de hipoxia, 1 caso de inatividade uterina, 1 caso de oligodramnia, 2 casos de perda de progressão e 1 caso de descolamento placentário entre as distocias materno-fetais.

Foram isoladas 13 distocias do binomia materno-fetal, com um total de 12% da amostra e um Desvio padrão de 0,32. A correlação (r) entre distocias e intervenções: -0,171.

#### 4.9. Análise da Correlação Entre a Soma das Condições

Somando-se "Condições do Bebe + Doenças Maternas + Distocias do Binômio Materno Fetal" em relação à Intervenção posterior na DDQ. A somatória das condições deu uma correlação (r) resultante de -0,175.

#### 4.10. Análise das Apresentações ao Nascer

Foram observados 89 casos de apresentação cefálica, 23 casos de apresentação pélvica e 1 caso de apresentação transversa ao nascer.

A correlação (r) entre o tipo de apresentação e a necessidade de intervenção é de aproximadamente 0,254. A Correlação (r) entre apresentação pélvica e intervenção: 0,207.

O teste Qui-Quadrado foi realizado para as apresentações com os seguintes resultados:

Estatística Qui-Quadrado ( $\chi^2$ ): 7,636

p-valor: 0,022

Graus de Liberdade (dof): 2

Frequências Esperadas:

Cefálica: [63,01 sem intervenção, 25,99 com intervenção]

Pélvica: [16,28 sem intervenção, 6,72 com intervenção]

Transversa: [0,71 sem intervenção, 0,29 com intervenção]

Foi aplicado o teste Z de proporções e os p-valores para cada comparação entre os tipos de apresentação:

CEF vs PELV --> Z: -2,29; p-valor: 0,022

CEF vs TRANSV --> Z: -1,77; p-valor: 0,077

PELV vs TRANSV --> Z: -1,02; p-valor: 0,307

Gráfico 5. Teste em Z das apresentações ao nascer

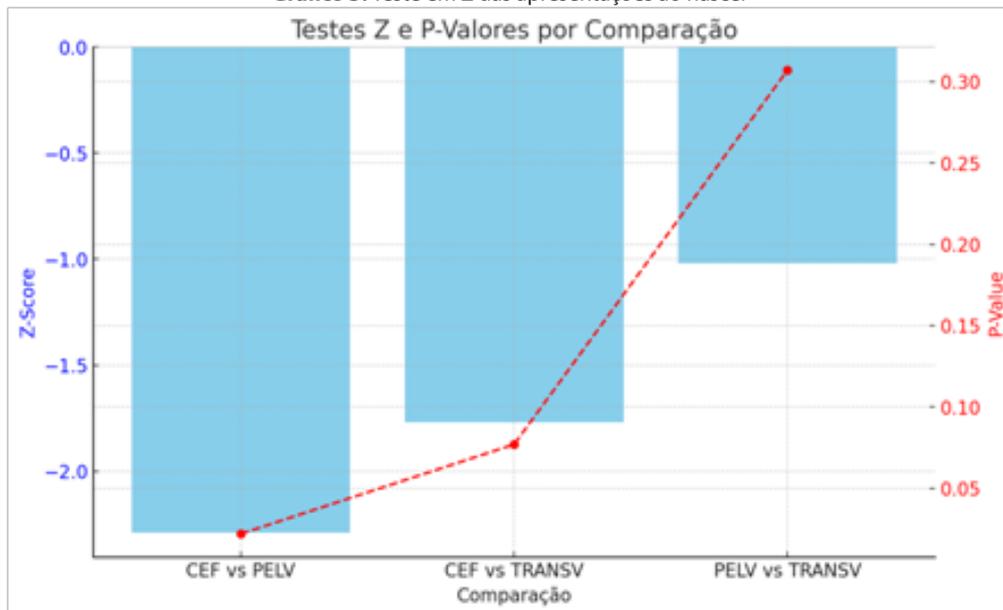
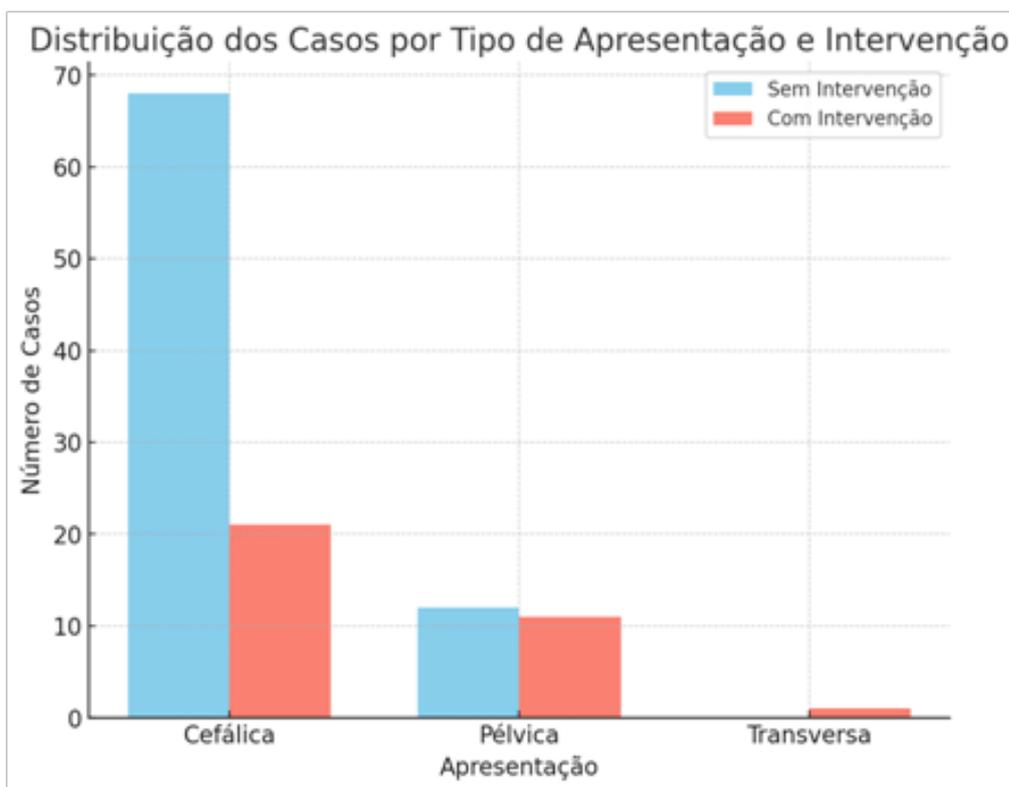


Tabela 5. Apresentações ao nascer x taxa de intervenção

Apresentação ao nascer	Sem intervenção	Com intervenção	Taxa de intervenção (%)
Cefálica	68	21	23,6
Pélvica	12	11	47,8
Transversa	0	1	100

**Gráfico 6.** Apresentações ao nascer x taxa de intervenção



**4.11. Distribuição da Classificação de Graf entre os Quadris**

Em relação à ultrassonografia com o Método de Graf, diferenciando-se os quadris por lateralidade como "GRAF ESQ" E "GRAF DIR". Evidenciou-se uma

maior concentração de quadris afetados do lado direito.

Correlacionamos também a distribuição da classificação de GRAF de acordo com o tipo de apresentação aos nascer das crianças.

**Tabela 6.** Distribuição das classificações de GRAF por lateralidade (ESQ) e por tipo de apresentação ao nascer

Tipo de Apresentação	Classificação de GRAF à ESQ	Nº de casos	Percentual (%)
Cefálica	I	57	64
Cefálica	IIA	20	22,5
Cefálica	IIB	6	6,7
Cefálica	IIC	6	6,7
Cefálica	IV	0	0
Pélvica	I	7	30,4
Pélvica	IIA	11	47,8
Pélvica	IIB	1	4,3
Pélvica	IIC	2	8,7
Pélvica	IV	2	8,7
Transversa	IIB	1	100

**Tabela 7.** Distribuição das classificações de GRAF por lateralidade (DIR) e por tipo de apresentação ao nascer

Tipo de Apresentação	Classificação de GRAF à ESQ	Nº de casos	Percentual (%)
Cefálica	I	59	66,3
Cefálica	IIA	14	15,7
Cefálica	IIB	7	7,9
Cefálica	IIC	7	7,9
Cefálica	IID	1	1,1
Cefálica	IV	0	0
Pélvica	I	6	26,1
Pélvica	IIA	10	43,5
Pélvica	IIB	2	8,7
Pélvica	IIC	2	8,7
Pélvica	IV	3	13
Transversa	IIA	1	100

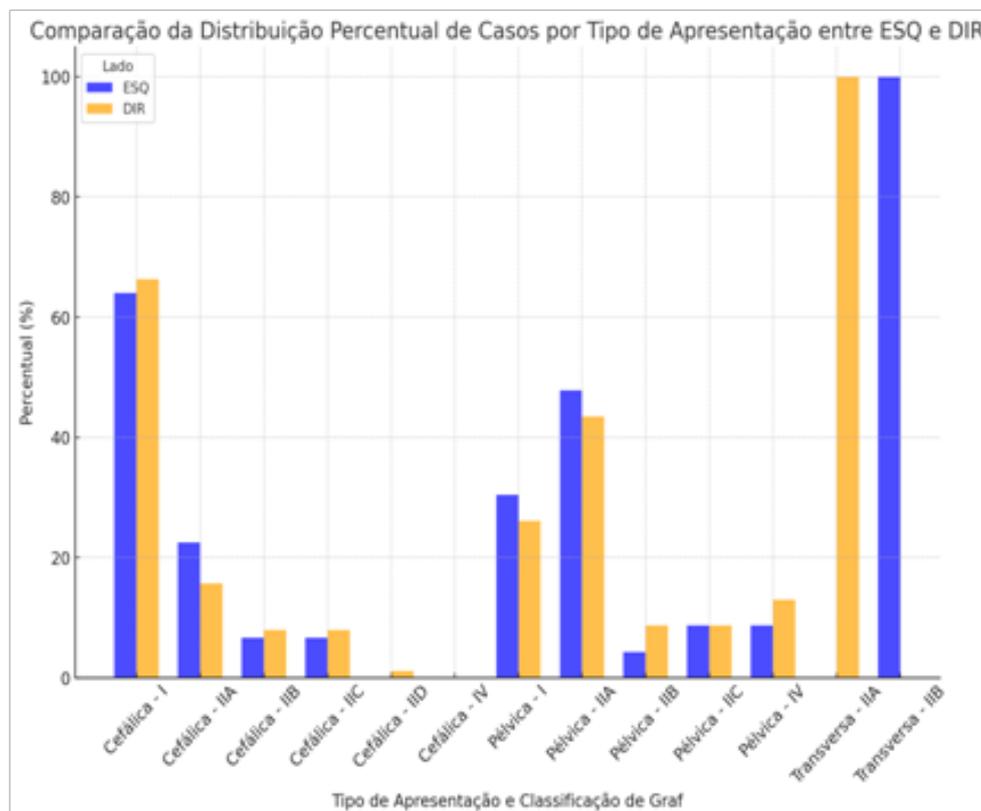
#### 4.12. Correlação das Apresentações ao Nascer e a Ultrassonografia com Método de GRAF

Apresentação Cefálica: A maioria dos casos está concentrada na categoria I tanto em "GRAF ESQ" (64%) quanto em "GRAF DIR" (66,3%), sugerindo que essa apresentação é geralmente associada a classificações menos severas.

Apresentação Pélvica: As classificações estão

mais dispersas, com uma alta proporção na categoria IIA em ambas as métricas (47,8% em "GRAF ESQ" e 43,5% em "GRAF DIR"). A presença de casos nas categorias IV em ambos os gráficos (8,7% em "GRAF ESQ" e 13,0% em "GRAF DIR") indica uma maior gravidade associada a essa apresentação em comparação com a cefálica.

Apresentação Transversa: Caso único. Apresentou no quadril ESQ GRAF IIB e no quadril DIR GRAF IIA.

**Gráfico 7.** Distribuição das classificações de GRAF por lateralidade (ESQ e DIR) e por tipo de apresentação ao nascer

## 5. Discussão

O percentual encontrado de crianças com DDQ variou de 0,47% a 0,56% neste estudo. A literatura mostra uma incidência variando de 0,4% a 1,5% de crianças com displasia do desenvolvimento do quadril<sup>1-3,16</sup>. Considerando que a amostragem avaliada foi limitada em relação ao total de 6987 nascidos na mesma maternidade no mesmo período, sugere-se uma expansão na triagem dessas crianças.

Foi encontrada uma quantidade semelhante de DDQ entre os sexos, com uma predominância ligeiramente maior do sexo masculino. As taxas de intervenção por sexo foram de 29,17% para meninas e 29,27% para meninos. Embora se discuta que o sexo feminino seja mais afetado pela hiperfrouxidão ligamento-capular e pelas influências hormonais maternas<sup>2,8,17</sup>, há uma maior prevalência de coxartrose em adultos do sexo masculino<sup>18</sup>.

A discrepância entre os examinadores com menor experiência e os mais especializados foi evidente, com uma taxa de concordância entre o exame físico realizado pela especialidade de pediatria e pela ortopedia de 33%. A sensibilidade do exame físico pediátrico foi de 93,94%, mas a especificidade foi baixíssima (3,75%), resultando em uma acurácia de 30,09%. Essa alta sensibilidade pode ser atribuída à confusão entre o estado fisiológico do quadril e o ressalto produzido pela redução do quadril luxado. A execução inadequada da manobra de Barlow, que provoca a luxação posterior da cabeça femoral, seguida da manobra de redução de Ortolani, pode ter contribuído para essa confusão<sup>19,20</sup>. Esse nível de sensibilidade, combinado com baixa acurácia, resulta em custos adicionais ao sistema de saúde, pois gera a necessidade de exames complementares para muitos bebês saudáveis, ao mesmo tempo em que pode não identificar corretamente aqueles que poderiam desenvolver osteoartrite secundária ao longo da vida.

Por outro lado, o exame físico realizado por ortopedistas pediátricos apresentou uma acurácia de 83,89%, estando em conformidade com a literatura, provavelmente devido à avaliação seriada da DDQ<sup>13,21</sup>.

A análise dos dados de idade gestacional mostrou que a média para meninas foi de 38 semanas e 5 dias, enquanto para meninos foi de 38 semanas e 2 dias. O desvio padrão foi de 1,36 semanas para as meninas e 1,49 semanas para os meninos. Foram identificados 8 prematuros, sendo 5 do sexo masculino e 3 do sexo feminino. Apesar das diferenças sutis, não houve nascimento pós-termo. A correlação de Pearson entre a idade gestacional e a necessidade de tratamento médico foi de 0,068, indicando uma correlação muito fraca e não estatisticamente relevante ( $p = 0,476$ )<sup>22,23</sup>.

Na análise das condições clínicas dos bebês, 9 neonatos (8%) apresentaram condições relevantes, com um desvio padrão de 0,27. A correlação entre essas condições e a necessidade de intervenção foi fraca e negativa ( $r = -0,117$ ), sugerindo uma leve tendência de menor intervenção quando essas condições estavam presentes. Na análise das doenças maternas, 14 casos foram identificados (12%), com uma correlação muito fraca e negativa ( $r = -0,064$ ), indicando uma relação quase nula com a intervenção. A análise das distocias materno-fetais identificou 13 casos (12%), com uma correlação fraca e negativa ( $r = -0,171$ ), sugerindo uma leve tendência de menor intervenção<sup>23</sup>.

Quando somadas as condições clínicas dos bebês, doenças maternas e distocias, a correlação resultante foi de -0,175, sugerindo que à medida que o número de condições aumenta, a probabilidade de intervenção diminui ligeiramente<sup>23</sup>.

A análise das apresentações ao nascer revelou uma correlação moderadamente fraca ( $r = 0,254$ ) entre o tipo de apresentação e a necessidade de intervenção. A apresentação cefálica apresentou a menor taxa de intervenção (23,6%), enquanto a apresentação pélvica mostrou uma taxa mais alta (47,8%), sendo significativamente mais provável de necessitar intervenção ( $p = 0,022$ ). Um único caso de apresentação transversa teve 100% de intervenção, mas não se pode inferir um padrão a partir de um único caso<sup>23</sup>.

Quanto à ultrassonografia com o método de Graf, evidenciou-se maior concentração de quadris afetados no lado direito. A apresentação cefálica foi associada a classificações menos severas de Graf, enquanto a apresentação pélvica apresentou maior dispersão nas classificações, com mais casos em categorias como IIA e IV, indicando maior gravidade.

## 6. Conclusão

Este estudo reforça a necessidade de rastreamento e tratamento precoce da displasia do desenvolvimento do quadril. Devido à baixa acurácia do exame físico pediátrico, há necessidade de maior treinamento dos profissionais para melhorar a identificação da DDQ e reduzir custos ao sistema de saúde, bem como melhorar o prognóstico de pacientes que podem desenvolver osteoartrite secundária. As doenças maternas e neonatais não mostraram influência direta sobre a DDQ na nossa amostra. No entanto, a apresentação ao nascer, especialmente a pélvica, foi um fator de predisposição importante para a instabilidade. A ultrassonografia de quadril com o método de Graf demonstrou ser uma ferramenta valiosa no diagnóstico complementar, auxiliando no seguimento da doença e estratificação da gravidade.

## Referências

1. Flynn JM, Weinstein SL, editors. Lovell and Winter's Pediatric Orthopaedics. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. Chapter 22.
2. Kim HK, Herring JA. Developmental Dysplasia of the Hip. In: Tachdjian's Pediatric Orthopaedics: From the Texas Scottish Rite Hospital for Children. 6th ed. 2021, p. 422-471.
3. Motta GG, Rodrigues NVM, Braga SR, Duarte ML, Grangeiro PM, Lourenço AF. A realidade da ultrassonografia do quadril infantil no Brasil: resultados e recomendações. Explor Musculoskeletal Dis. 2024;2:156-63. DOI: <https://doi.org/10.37349/emd.2024.00045>.
4. Graf R. The diagnosis of congenital hip-joint dislocation

- by the ultrasonic Compound treatment. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1980;97(2):117-33.
5. Vaquero-Picado A, González-Morán G, Garay EG, Moraleda L. Developmental dysplasia of the hip: update of management. *EFORT Open Rev.* 2019;4(9):548-56. DOI: 10.1302/2058-5241.4.180019.
  6. Simionescu AA, et al. Current Evidence about Developmental Dysplasia of the Hip in Pregnancy. *Medicina.* 2021;57(7):655.
  7. Zamborsky R, Kokavec M, Harsanyi S, Attia D, Danisovic L. Developmental Dysplasia of Hip: Perspectives in Genetic Screening. *Med Sci (Basel).* 2019;7(4):59.
  8. Lankinen, V., Helminen, M., Bakti, K. et al. Known risk factors of the developmental dysplasia of the hip predicting more severe clinical presentation and failure of Pavlik harness treatment. *BMC Pediatr* 23, 148 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12887-023-03935-0>.
  9. Babcock DS, Hernandez RJ, Kushner DC, Cohen HL, Gelfand MJ, McAlister WH, et al. ACR Appropriateness Criteria on developmental dysplasia of the hip-child. *J Am Coll Radiol.* 2009;6(8):551-7.
  10. Shipman SA, Helfand M, Moyer VA, Yawn BP. Screening for developmental dysplasia of the hip: a systematic literature review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics.* 2006;117(3)
  11. Bitton R. The economic burden of osteoarthritis. *Am J Manag Care.* 2009 Sep;15(8 Suppl):S230-5. PMID: 19817509.
  12. O'Brien MJ, Semciw AI, Mechlenburg I, Tønning LC, Stewart CJ, Kemp JL. Pain, function and quality of life are impaired in adults undergoing periacetabular osteotomy (PAO) for hip dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hip Int.* 2024;34(1):96-114.
  13. Souza BG, et al. Epidemiologia e custos do tratamento cirúrgico da displasia do desenvolvimento do quadril no Sistema Único de Saúde em uma década. *Einstein (São Paulo).* 2021;19:1-11.
  14. Almeida SC, Soares TA. Os impactos da Lei Geral de Proteção de Dados - LGPD no cenário digital. *Perspectivas em Ciência da Informação.* 2022;27(3):26-45. doi: 10.1590/1981-5344/25905.
  15. Sahu PK, Benjamin LA, Aswal GS, Williams-Persad A. ChatGPT in research and health professions education: challenges, opportunities, and future directions. *Postgrad Med J.* 2024;100(1179):50-55. doi: 10.1093/postmj/qqad090.
  16. Cascella M, Montomoli J, Bellini V, et al. Evaluating the feasibility of ChatGPT in healthcare: an analysis of multiple clinical and research scenarios. *J Med Syst.* 2023;47:33. doi: 10.1007/s10916-023-01925-4.
  17. Nandhagopal T, Tiwari V, De Cicco FL. Developmental Dysplasia of the Hip. [Updated 2024 May 4]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563157>.
  18. Vaquero-Picado A, González-Morán G, Garay EG, Moraleda L. Developmental dysplasia of the hip: update of management. *EFORT Open Rev.* 2019;4(9):548-56. doi: 10.1302/2058-5241.4.180019.
  19. Sandiford N, Kendoff D, Muirhead-Allwood S. Osteoarthritis of the hip: aetiology, pathophysiology and current aspects of management. *Ann Joint.* 2020;5:8. doi: 10.21037/aaj.2019.10.06.
  20. Ganz R, Leunig M, Leunig-Ganz K, et al. The etiology of osteoarthritis of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:264-72. doi: 10.1007/s11999-007-0060-z.
  21. Escribano García C, Bachiller Carnicero L, Marín Urueña SI, et al. Developmental dysplasia of the hip: beyond the screening. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021;95(4):240-5. doi: 10.1016/j.anpede.2020.07.024.
  22. Nunes NE, Leal MC, Esteves-Pereira AP. Magnitude e características dos nascimentos termo tardio e pós-termo e complicações maternas e neonatais no Brasil, 2011. *Cad Saude Publica.* 2022;38(10). doi: 10.1590/0102-311XPT281121.
  23. Miot, Hélio Amante. "Análise de correlação em estudos clínicos e experimentais." *Editorial. J. Vasc. Bras.* 17(4), Oct-Dec 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.174118>.

# Cefaleia em Pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal Mesial com Esclerose Hipocampal: Uma Revisão Integrativa

Ayssa Carramanho Campos<sup>1</sup>, Jasmine Magalhães Walker<sup>1</sup>, Marcelo Cruz de Mendonça Silvany<sup>1</sup>, Maria Clara Loiola<sup>1</sup>, Rian Lenon Santos Lima<sup>1</sup>, Vinícius de Carvalho Siqueira Alves<sup>1</sup>, Kleber Prado Liberal Rodrigues<sup>2</sup>, Quelly Christina França Alves Schiave<sup>2</sup>

## Resumo

**Introdução:** A epilepsia é um fenômeno patológico decorrente da ação síncrona neuronal do cérebro, manifestando-se com convulsões; sendo a forma mais comum de apresentação dessa patologia, a do lobo temporal mesial, com o agravo da esclerose hipocampal. E em meio a incerteza da fisiopatologia da epilepsia do lobo temporal, busca-se compreender a relação da cefaleia com essa condição clínica. **Objetivos:** Analisar de forma crítica a literatura já existente sobre a cefaleia em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre a cefaleia em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal. Utilizou-se como base de dados o PubMed, isolando artigos publicados entre os anos de 2006 a 2021, empregando-se como descritores: "Hippocampal Sclerosis", "mesial temporal lobe epilepsy" e "Headache". Artigos secundários foram excluídos e artigos com os descritores mencionados, disponíveis na íntegra, foram incluídos no estudo, que contou com a análise crítica de 02 artigos. **Resultados e Discussão:** Evidenciou-se no estudo, que a enxaqueca foi a principal sintomatologia encontrada em portadores de epilepsia em comparação com o público sem a doença. Verificou-se a tendência para uma menor idade de início da epilepsia e maior duração da epilepsia entre os pacientes com cefaleia. Ademais, foi observado uma correlação positiva entre a frequência de convulsões e episódios de cefaleia. Entretanto, a coexistência de dor de cabeça como consequência da esclerose hipocampal na epilepsia não está esclarecida com certeza, mas é importante apontar que a hiperexcitabilidade da epilepsia pode estar correlacionada como um fator gatilho da ocorrência da enxaqueca, pois o cérebro de uma pessoa que sofre de migrânea é hipersensível a estímulos. **Conclusão:** Verificou-se que a alta incidência de cefaleia nos pacientes com epilepsia no lobo temporal mesial com esclerose hipocampal indica a correlação entre ambas as condições, que em conjunto, podem ocasionar agravos nos casos de crises epilépticas. Fomenta-se então, a necessidade do aprofundamento técnico e científico no tratamento de pacientes que sofrem de ambas as condições.

**Palavras-chave:** cefaleia, epilepsia do lobo temporal mesial, esclerose hipocampal.

## Headache in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis: An Integrative Review

### Abstract

**Introduction:** Epilepsy is a pathological phenomenon resulting from the synchronous neuronal action of the brain, manifesting itself with seizures; The most

### Correspondência

Quelly Christina França Alves Schiave  
Rua Raimundo Nonato de Castro, 773/  
1302A - Ponta Negra  
69037-042 - Manaus/AM - Brasil  
E-mail: quellyschiave@ufam.edu.br

<sup>1</sup>Discente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas - UFAM. <sup>2</sup>Docente do Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Amazonas - UFAM.

common form of presentation of this pathology is that of the mesial temporal lobe, with worsening of hippocampal sclerosis. And amid the uncertainty of the pathophysiology of temporal lobe epilepsy, we seek to understand the relationship between headache and this clinical condition. **Objectives:** To critically analyze the existing literature on headache in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. **Methodology:** This is an integrative review of the literature on headache in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. PubMed was used as a database, isolating articles published between 2006 and 2021, using the following descriptors: "Hippocampal Sclerosis", "mesial temporal lobe epilepsy" and "Headache". Secondary articles were excluded and articles with the mentioned descriptors, available in full, were included in the study, which included a critical analysis of 02 articles. **Results and Discussion:** The study showed that migraine was the main symptom found in people with epilepsy compared to people without the disease. There was a trend towards a younger age at onset of epilepsy and a longer duration of epilepsy among patients with headache. Furthermore, a positive correlation was observed between the frequency of seizures and headache episodes. However, the coexistence of headache as a consequence of hippocampal sclerosis in epilepsy is not clarified with certainty, but it is important to point out that the hyperexcitability of epilepsy may be correlated as a trigger factor for the occurrence of migraine, as the brain of a person who suffers of migraine is hypersensitive to stimuli. **Conclusion:** It was found that the high incidence of headache in patients with epilepsy in the mesial temporal lobe and hippocampal sclerosis indicates a correlation between both conditions, which together can cause problems in cases of epileptic seizures. Therefore, the need for technical and scientific depth in the treatment of patients suffering from both conditions is encouraged.

**Keywords:** hippocampal sclerosis, mesial temporal lobe epilepsy, headache.

## 1. Introdução

O cérebro, principal componente do encéfalo, é separado pela fissura longitudinal em dois hemisférios que possuem seis lobos: frontal, parietal, temporal, occipital, ínsula (oculto sob a fissura de Sylvius) e o límbico (borda medial). O temporal, foco do presente estudo, é essencialmente responsável pela percepção auditiva, memória visual e factual, emoção e recepção da linguagem. Dessa forma, lesões no lobo temporal como a epilepsia, principalmente no lado esquerdo, afetam o reconhecimento, a memória, a formação da linguagem e a acuidade para estímulos auditivos não verbais como a música<sup>1</sup>.

A epilepsia é caracterizada como uma das doenças neurológicas crônicas mais comuns existentes, e uma alteração patológica do corpo que se manifesta em forma de crises. As crises epiléticas, de acordo com a Associação Brasileira de Epilepsia<sup>2</sup>, ocorrem de forma súbita quando há um funcionamento neuronal síncrono e excessivo do cérebro, que por conseguinte gera os episódios de convulsão em conjunto, bem como alterações da consciência e função motora.

Desse modo, o estudo clínico dos casos epiléticos subdivide-se em duas formas gerais: as crises focais, que são as que ocorrem afetando somente uma parte de um hemisfério cerebral; e as crises generalizadas, que afetam ambos os hemisférios cerebrais simultaneamente. E dentre as crises focais, as mais comuns, a mais habitual é a crise epilética do lobo temporal<sup>3</sup>.

Ademais, a epilepsia apresenta neurogênese, rebrotamento de fibras musgosas, dano à barreira hematoencefálica e reorganização neural, sendo um processo progressivo mesmo após o diagnóstico e, por isso, é crucial a compreensão dos fatores envolvidos em diferentes fases dessa patologia<sup>4</sup>.

A esclerose Hipocampal (HE), comumente associada ao quadro de Epilepsia do Lobo Mesial Temporal (ELMT), se caracteriza por significativa perda de células nos subcampos CA1, CA3 e hilo de formação hipocampal, lesões na substância branca do cérebro (gliose) e dispersão de celular granulares no giro dentado. Além disso, é causada a partir de um insulto ao SNC em conjunto com alterações que ocorrem na epileptogênese (processo que altera a excitabilidade neuronal)<sup>3</sup>.

Ainda que haja o estabelecimento da associação entre a esclerose hipocampal e a ELTM na literatura, a fisiopatologia exata que explica a participação da

esclerose hipocampal no início das crises de epilepsia é obscura<sup>4</sup>.

As cefaleias possuem predomínio entre os sintomas da população no geral. Apesar do progresso na compreensão da cefaleia nas últimas décadas, é visível que diversas considerações sobre sua fisiopatologia permanecem em incógnita, parte pelo seus complexos mecanismos subjacentes ou pela limitação na metodologia de consideração das mudanças funcionais nos organismos. Portanto, realizar a relação entre doenças neurológicas, consideradas fisiopatologicamente mais analisadas, estimula o entendimento de alguns dos agentes da cefaleia<sup>4</sup>.

Realizar um estudo sobre a cefaleia, sobretudo na epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal, auxilia na compreensão de tal sintomatologia nessa condição clínica e na implementação de um protocolo de tratamento para melhorar a qualidade de vida do paciente. Nesse sentido, esse revisão integrativa visa analisar de forma crítica a literatura já existente sobre a cefaleia em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal.

## 2. Metodologia

Esse artigo consiste em uma revisão integrativa, realizada no mês de fevereiro de 2024, a qual fundamentou-se na pesquisa bibliográfica descritiva com fulcro de coletar publicações científicas na base de dados PubMed entre os anos de 2006 a 2021. Também utilizou-se informações disponíveis pela Associação Brasileira de Epilepsia, com o intuito de responder a seguinte pergunta norteadora: "O que a literatura científica existente aborda sobre a cefaleia em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal?". Isto posto, a fim de correlacionar as doenças supracitadas à cefaleia, empregou-se os Descritores Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) "Hippocampal Sclerosis", "mesial temporal lobe epilepsy" e "Headache" na pesquisa avançada do PubMed, utilizando operadores como "AND" e "OR". Ademais, foi aplicado critérios de exclusão como artigos de opinião, resumos, monografias e trabalhos incongruentes ao tema estudado. A análise dos dados decorreu, primeiramente, da leitura dos títulos e breve resumo, e foram selecionados os artigos com os seguintes critérios de inclusão: possuir os descritores mencionados, consistir em estudos originais e disponíveis na íntegra. Logo, este estudo analisou 2 artigos organizados na tabela 1.

Tabela 1. Síntese dos artigos incluídos no estudo

Autoria	Título	Metodologia	Resultados
Nunes et al. (2011)	Esclerose hipocampal e dor de cabeça ipsilateral entre pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial	Cem pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial e com esclerose hipocampal (ELM-EH) por meio de um questionário para diagnóstico e avaliação da cefaleia	92 pacientes (92%) tiveram pelo menos um episódio de cefaleia nos últimos 12 meses. Enxaqueca ocorreu em 51,9% dos pacientes e cefaleia do tipo tensional em 39,1%. Pacientes com migrânea apresentaram maior frequência e gravidade dos episódios, bem como dor lateralizada do que indivíduos com cefaleia tensional. Pacientes com cefaleia crônica unilateral e cefaleia predominantemente unilateral apresentaram dor ipsilateral à cefaléia crônica
Güven et al. (2021)	Dor de cabeça em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal	56 pacientes, sendo 30 mulheres e 26 homens, com epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal (ELM-EH) foram avaliados por meio de um questionário, a fim de analisar características demográficas e clínicas, lateralização do esclerose hipocampal, determinação do tipo de cefaleia, a relação temporal da cefaleia e das crises convulsivas, lateralização da dor e lado	31 pacientes (55,4%) referiram cefaleia: destes, 18(32,1%) tinham migrânea (enxaqueca) e 09 (16,1%) tinham cefaleia tensional. A migrânea foi responsável por 58,1% das cefaleias e a cefaleia tensional por 29%. Nos pacientes com cefaleia crônica direita, foi uma cefaleia ipsilateral; cefaleia bilateral foi mais comum em pacientes com CC esquerda. Não foi encontrada relação entre a lateralização da cefaleia e o lado da cefaleia crônica em pacientes com migrânea

### 3. Resultados e Discussão

Um estudo realizado com cem paciente com cefaleia, 55% eram do sexo feminino, apesar de não ter sido verificado diferenças estatísticas da presença ou não da cefaleia em relação ao sexo<sup>5</sup>. Ademais, foi observado que a prevalência da cefaleia, durante a vida, alcança 99% nas mulheres e 93% nos homens, podendo ser relacionada ao período menstrual<sup>6</sup>. Outrossim, também foi questionado no estudo a idade da primeira crise epiléptica, em que verificou-se a tendência para uma menor idade de início da epilepsia e maior duração da epilepsia entre os pacientes com cefaleia num estudo de levantamento<sup>5</sup>. Em outra pesquisa, também foi observado a extensa duração em anos (entre 19.3 e 12.5), tendo fatores relacionados às alterações da função do hipocampo como a frequência de enxaqueca e de dor, mudanças genéticas e o acompanhamento de depressão e ansiedade<sup>7</sup>.

A literatura mostrou que a migrânea sem aura foi relatada em 24 pacientes e o diagnóstico de uma provável migrânea em 19 usuários da pesquisa. Ademais, 15 pacientes relataram a cefaleia tensional episódica infrequente. Outrossim, evidenciou-se no estudo que a enxaqueca foi o principal tipo de cefaleia diagnosticada no levantamento. A pesquisa também verificou uma correlação positiva entre a frequência de convulsões e episódios de cefaleia<sup>5</sup>.

É importante pontuar também, que 31 participantes da pesquisa já mencionada anteriormente, relataram que a cefaleia foi ipsilateral (do mesmo lado) à esclerose hipocampal, sendo a maioria à esquerda (17 pacientes entre os 31)<sup>5</sup>.

Numa pesquisa realizada em 2021, foi ressaltado que a coexistência de dor de cabeça como consequência da esclerose hipocampal na epilepsia não está esclarecida de maneira evidente. Entretanto, com o objetivo de investigar a frequência da cefaleia nessas condições, foram consideradas características epide-

miológicas e clínicas e excluídos pacientes com dor de cabeça tensional. Assim, foram selecionados pacientes com enxaqueca, determinada a lateralização da dor e a relação temporal entre cefaleia e convulsões. Dessa forma, observou-se que metade dos pacientes com esclerose hipocampal apresentavam cefaleia, o que sugere um papel patogênico da doença no desenvolvimento da dor de cabeça, principalmente do tipo enxaqueca, visto que foi observada em um terço dos casos<sup>7</sup>.

Esse estudo destaca ainda, que a cefaleia é mais comum em indivíduos com epilepsia em comparação com as pessoas sem a doença, uma vez que metade dos indivíduos com epilepsia do lobo temporal mesial (ELM) e com esclerose hipocampal (EH) apresentou algum tipo de dor de cabeça, bem como um terço dos pacientes com ELM apresentou migrânea<sup>7</sup>.

Migrânea, também chamada popularmente de enxaqueca, é considerada a segunda maior causa de incapacidade no mundo<sup>8</sup>. Segundo o *"The Global Burden of Headache"*, estima-se que a enxaqueca atinge cerca de 11% da população global<sup>8</sup>, sendo ela definida como um distúrbio neurológico complexo do processamento sensorial, em que a dor de cabeça é o principal sintoma<sup>1</sup>. Ademais, esse tipo de cefaleia primária pode ser classificada quanto à presença ou ausência de aura e também quanto à frequência das dores, sendo que, nesta última classificação, é possível determinar se a migrânea é crônica (mais de 15 dias por mês) ou é episódica (14 ou menos dias por mês)<sup>1</sup>.

A prevalência de enxaqueca em indivíduos com outros problemas neurológicos identificados na literatura, pode estar relacionado ao fato de que o cérebro de um paciente com enxaqueca é sensível e hiperexcitável; fatores relacionados à epilepsia<sup>7</sup>. Logo, a hiperexcitação do cérebro ocasionada pela epilepsia pode ocasionar como consequência mudanças neurológicas que desencadeiam crises enxaquecosas<sup>9</sup>.

Um estudo considera uma relação do óxido ní-

trico (NO), que é um neuroreceptor quimiotático que age principalmente na regulação de vasodilatação em episódios de hipercapnia, como um agente correlato entre os casos de cefaleia e a epilepsia, considerando um estudo necessário para a compreensão da fisiopatologia da epilepsia<sup>5</sup>. De outro modo, uma pesquisa sugere para o incentivo de pesquisas para estudar os efeitos de medicamentos antiepiléticos para dor de cabeça, questionamento que os pesquisadores não conseguiram sanar em sua pesquisa<sup>7</sup>.

Foi verificado com dados encontrados na literatura, que a fisiopatologia da cefaleia permanece obscura, uma vez que há uma concordância entre cefaleia e EH, sugerindo uma disfunção cerebral subjacente<sup>5</sup>. A relação vascular-neuronal na aura da enxaqueca envolve a Onda de Supressão Depressiva (OSD) de Leão. A CSD mostra hiperexcitação cortical seguida por inibição, evidenciando redução do fluxo sanguíneo cerebral. A pesquisa revelou associação entre EH e lado predominante da cefaleia, independente do tipo. Em contrapartida, não houve associação entre a lateralização da dor de cabeça e o lado da EH em pacientes com enxaqueca<sup>7</sup>. Por meio da tabela 1, é possível verificar de forma didática, os dois estudos aqui mencionados.

Mais estudos se fazem necessários quanto a epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal. O ponto forte do presente estudo inclui o assunto abordado, especialmente considerando as dificuldades de acesso a literatura, por não haverem muitos estudos publicados a respeito. Desta maneira, visando aprimorar e aumentar o conhecimento sobre o assunto abordado, é possível melhorar as tomadas de decisões por parte dos profissionais de saúde para

promover e recuperar a saúde da população que apresenta a condição clínica abordada nesse artigo.

#### 4. Conclusão

Por fim, o agrupamento de informações relacionadas a cefaleia em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal demonstra que a frequência da cefaleia nesses tipos de pacientes é constante e a desregulação iônica causada pela epilepsia pode ocasionar, conseqüentemente, um quadro de enxaqueca leve ou severa.

Ademais, embora haja essa correlação entre a epilepsia e a cefaleia como comorbidade secundária, outros estudos indicam que a cefaleia pode compartilhar mecanismos fisiopatológicos com a epilepsia, como disfunção neuronal, desequilíbrio das sinapses congruentes dos neurotransmissores ou algum tipo de inflamação na região do córtex cerebral no lobo temporal, sugerindo uma interação complexa entre esses dois distúrbios.

Por conseguinte, a presença de cefaleia em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal representa um desafio clínico importante que necessita de uma abordagem multidisciplinar da saúde. A compreensão das ferramentas subjacentes ao estudo e a identificação de novas medidas terapêuticas para esse tipo de epilepsia, fomenta também, um tratamento para a cefaleia. Além disso, mais pesquisas precisam ser feitas para explicar a natureza precisa da correlação entre esses dois distúrbios para assim, desenvolver as ferramentas terapêuticas mais direcionadas ao tipo específico que o paciente apresenta.

#### Referências

1. Rowland LP. Merrit Tratado de Neurologia. 13.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
2. Associação Brasileira de Epilepsia. Tudo sobre epilepsia: 29 jun. 2023. Disponível em: <https://epilepsiabrasil.org.br/tudo-sobre-epilepsia/>. Acesso em: 16 fev. 2024.
3. Andrade-Valença LPA, Valença MM, Velasco TR, Leite JP. Epilepsia do lobo temporal mesial associada à esclerose hipocampal. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2006;12(1): 31-6.
4. Aguilar-Shea AL, Membrilla MD, Diaz-de-Teran J. Migraine review for general practice. *Atención Primaria*. 2022;54(2):102208.
5. Nunes JC, Zakon DB, Claudino LS, Guarnieri R, Bastos A, Queiroz LP, Walz R, Lin K. Hippocampal sclerosis and ipsilateral headache among mesial temporal lobe epilepsy patients. *Seizure*. 2011;20(6):480-84. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.02.014>.
6. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*. 1995;15(1):45-68.
7. Güven B, Çilliler AE. Headache in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy & Behavior: E&B*. 2021;121(Pt A):108081.
8. Stovner L. et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*. 2007;27(3):193-210.
9. Goadsby PJ. Migraine pathophysiology. *Headache*. 2005;45(1):14-24.

# Desenvolvimento Neuropsíquico Humano: Uma Análise dos Fatores que Influenciam o Sistema Límbico e as Emoções

Lynda Beckman Carmo<sup>1</sup>, Isabella Arce Leite Rocha<sup>2</sup>, Vitor Lopes<sup>2</sup>, Yasmim Mamede Vital Souza<sup>2</sup>, Yuri Dörner Vital de Brito<sup>2</sup>, Pedro Henrique de Castro Torres<sup>2</sup>, Guilherme Ribeiro Farias de Oliveira<sup>2</sup>, Kleber Prado Liberal Rodrigues<sup>3</sup>, Quelly Christina França Alves Schiave<sup>3</sup>

## Resumo

A concepção sobre o sistema límbico e sua função começou na segunda metade do século XIX e foi sendo alterada por diversos pesquisadores ao longo do tempo, sendo que compreensão hodierna o relaciona ao processamento emocional e à memória. Nesse cenário, ele se diferencia através de fatores como o gênero e a faixa etária, já que a testosterona e a regulação emocional o influenciam e se dão de formas distintas a depender do sexo; além de o volume da massa encefálica branca e cinzenta ser discrepante ao comparar as fases puberal e adulta. Ademais, eventos traumáticos na infância e na adolescência desencadeiam alterações no desenvolvimento de órgãos límbicos que podem ser percebidos em exames de imagem. Não só isso, mas também o contato frequente com a música tem a capacidade de atuar no processo de evolução, fato utilizado como forma de terapia no tratamento de patologias neurológicas. Destarte, tanto aspectos inerentes à fisiologia humana, quanto aspectos extrínsecos a ela são imprescindíveis para o entendimento acerca das emoções.

**Palavras-chave:** sistema límbico, regulação emocional, transtornos do neurodesenvolvimento.

## Human Neuropsychic Development: An Analysis of Factors Influencing the Limbic System and Emotions

### Abstract

The conception of the limbic system and its function began in the second half of the 19th century and was changed by several researchers over time, with modern understanding relating it to emotional processing and memory. In this scenario, it differs through factors such as gender and age group, since testosterone and emotional regulation influence it and occur in different ways depending on sex; in addition to the volume of white and gray brain matter being discrepant when comparing the pubertal and adult phases. Furthermore, traumatic events in childhood and adolescence trigger changes in the development of limbic organs that can be seen on imaging tests. Not only that, but frequent contact with music has the ability to influence the evolution process, a fact used as a form of therapy in the treatment of neurological pathologies. Therefore, both aspects inherent to human physiology and aspects extrinsic to it are essential for understanding emotions.

**Keywords:** limbic system, emotional regulation, neurodevelopmental disorders.

### Correspondência

Departamento de Morfologia da  
Universidade Federal do Amazonas  
Lynda Beckman do Carmo  
Rua Maranata, 77 - Petrópolis  
Manaus/AM - Brasil  
E-mail: lyndabeckstudy05@gmail.com

<sup>1</sup>Graduando de Medicina, Programa de monitoria da Universidade Federal do Amazonas - UFAM. <sup>2</sup>Graduando de Medicina da Universidade Federal do Amazonas - UFAM. <sup>3</sup>Docente do Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Amazonas - UFAM.

## 1. Introdução

A partir da segunda metade do século XIX e início do século XX, a questão da relação entre corpo e mente atravessou a esfera filosófica e tornou-se objeto de investigação de diversas áreas como Biologia e Psicologia. Esse período marcado pela chamada “Revolução cognitiva” foi responsável por uma grande onda elucidativa acerca dos processos cognitivos, incluindo os relacionados às emoções<sup>1</sup>. Em 1877, Pierre Paul Broca identificou o “lobo límbico”, um anel composto por estruturas corticais situadas na face medial e inferior do cérebro (giros do cíngulo e parahipocampal). Anos mais tarde, Joseph Papez adicionou à discussão a concepção de sistema e propôs que o giro do cíngulo, parahipocampal, hipocampo, fórnix, corpo mamilar e núcleos anteriores do tálamo constituíam o circuito das emoções<sup>1-3</sup>.

Maclean, em 1949, ampliou as hipóteses anteriores e criou a concepção de “Sistema Límbico” ao descrever o cérebro visceral composto por rinencéfalo, giro do cíngulo, parahipocampal e hipocampo. Nos dias de hoje, o prosseguimento das pesquisas de Broca, Papez e Maclean mantiveram o interesse ampliado com o desenvolvimento tecnológico atingido nas últimas décadas. Dessa forma, a discussão acerca dos mecanismos neurais das emoções correlatos ao sistema límbico evoluiu bastante nos últimos anos<sup>1,2,4</sup>.

Há um consenso de que o Sistema Límbico seja constituído de giros corticais, os núcleos de substância cinzenta e tratos de substância branca localizados nas superfícies mediais de ambos os hemisférios e no entorno do terceiro ventrículo<sup>2</sup>. No entanto, há forte divergência entre os autores quanto ao aspecto anatômico do sistema límbico.

Funcionalmente, suas estruturas trabalham em conjunto para avaliar a relevância emocional dos estímulos sensoriais, coordenar respostas emocionais e comportamentais apropriadas e formar memórias de experiências emocionais. O sistema límbico está relacionado às emoções, sendo o sistema neural da emoção e cognição independentes e interdependentes, em que uma complexa relação entre a emoção-razão se tornou recorrente no pensamento de diferentes cientistas. O sistema límbico é ampliado em um circuito neural que juntos invocam um papel em diferentes tarefas emocionais, onde é formado pelo hipocampo, hipotálamo, giro do cíngulo, amígdala, tálamo, núcleos somatossensorial e córtex orbitofrontal<sup>5</sup>. A interação entre o sistema límbico e processos emocionais pode influenciar respostas fisiológicas, como a frequência cardíaca e a pressão arterial, enquanto alterações nas estruturas límbicas podem modificar as experiências emocionais e comportamentais<sup>5</sup>. Esta interação é fundamental para a sobrevivência, pois permite aos indivíduos responderem de forma adequada às ameaças e oportunidades no seu ambiente, além de desempenhar um papel crucial na formação de memórias, aprendizado e na tomada de decisões baseadas em emoções.

O hipocampo é essencial para a formação de novas memórias e o aprendizado espacial. A amígdala

é responsável pelo processamento do significado emocional dos estímulos e gera reações emocionais e comportamentais imediatos. Interagindo com outros sistemas da memória, principalmente o de memória hipocampal, é de fundamental importância para aquisição e expressão do aprendizado emocional adquirido na resposta condicionada aversiva. O córtex orbitofrontal tem a função de regular nossas habilidades de inibir, avaliar e agir com informação emocional e social, dependendo da tarefa a ser decidida<sup>5</sup>. O hipotálamo é uma parte importante do sistema límbico, pois controla a temperatura corporal, o impulso para comer e beber, o controle do peso corporal e algumas funções vegetativas do encéfalo que está intimamente relacionada ao comportamento<sup>5</sup>.

Essencialmente, o sistema límbico serve como um centro de processamento emocional no cérebro, integrando informações sensoriais com experiências passadas para produzir respostas emocionais e comportamentais adaptativas. Além disso, as respostas emocionais desempenham um papel vital na interação social e na qualidade de vida. Ao considerar a importância crescente da saúde mental em nossa sociedade, esta pesquisa busca correlacionar os fatores gênero, contato musical e eventos traumáticos com o desenvolvimento do sistema límbico. Essa relação pode fornecer ideias valiosas para a elaboração de estratégias de promoção de saúde, educação e intervenção mental em diferentes faixas etárias.

O presente artigo traz uma abordagem cujo objetivo geral é entender a formação do sistema límbico e a relação do ambiente e fatores fisiológicos e emocionais com o desenvolvimento dele ao longo da vida. Para isso, estabeleceu-se como objetivos específicos estudar a relação do contato musical com o desenvolvimento e manutenção do sistema límbico; estudar a relação do gênero e puberdade com a formação do sistema límbico, relacionado com a fisiologia e entender a correlação entre eventos traumáticos na infância e adolescência e a formação do sistema límbico.

## 2. Metodologia

Foi realizada pesquisa bibliográfica descritiva, de caráter inventariante, com o objetivo de identificar produções científicas com compilação de artigos obtidos nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Scholar, publicados entre os anos de 2003 a 2023. Também utilizou-se para esta pesquisa livros de renome da neurologia e manuais do Ministério da Saúde. O objetivo do estudo é responder a seguinte pergunta norteadora: Quais são os aspectos do desenvolvimento humano que influenciam o sistema límbico e as emoções? Por conseguinte, os aspectos do sistema límbico que serão elucidados neste trabalho são: a anatomia e os fatores que envolvem a maturação das estruturas que o compõem. Os descritores em Ciência da Saúde utilizados foram: Sistema Límbico; Regulação Emocional; Transtornos do Neurodesenvolvimento. Usou-se 33 referências nas línguas portuguesa e inglesa. Os critérios de inclusão foram artigos de revisão e estudos observacionais

seguindo o período de publicação estimado, além da relevância e temática compatíveis com o objetivo do estudo. E os critérios de exclusão foram: trabalhos que apresentaram informações incompatíveis com o tema estudado, estudos que não contemplavam o período proposto, ausência de descritores e cartas ao editor.

### 3. Resultados e discussão

#### 3.1. Amadurecimento do sistema límbico em homens e mulheres púberes

Quando se trata do desenvolvimento das estruturas que compõem o sistema límbico, é fato que há grande influência do gênero e da puberdade como moduladores nesse processo. Nesse sentido, não há como discutir acerca das emoções sem relacioná-las com o crescimento e as mudanças neurobiológicas que envolvem a adolescência. Dessa maneira, há uma relação bem clara entre os níveis hormonais de púberes, as mudanças de volume de massa encefálica branca (MB) ou cinzenta (MC) e a maturação de estruturas do sistema límbico<sup>9</sup>.

Para o estudo dessas mudanças, é necessário basear-se principalmente em exames de imagem por ressonância magnética (IRM) e em marcos de puberdade, a fim de obter resultados concretos e comparativos acerca do amadurecimento em homens e mulheres<sup>10</sup>. Adicionalmente, IRM de difusão pode ser usado para o estudo da microestrutura da MB e os parâmetros de anisotropia fracionada (AF) obtidos indicam o nível de estruturação e organização dessa substância<sup>9</sup>.

Em primeiro lugar, a testosterona apresenta importante papel nas mudanças microestruturais em mulheres. De fato, esse hormônio relaciona-se com o aumento da AF em regiões do corpo caloso, cíngulo e do trato corticoespinal de mulheres, enquanto em homens tais relações não podem ser observadas<sup>9</sup>. Além disso, podem ser encontradas diferenças na regulação emocional relacionada à maturação de estruturas do sistema límbico - especialmente o hipocampo e a amígdala - que mediam características positivas de personalidade. A desregulação dessas regiões pode levar ao desenvolvimento de transtornos emocionais e outras psicopatologias, o que representa maior risco de acontecer para mulheres, graças aos aspectos da maturação durante a puberdade que serão abordados adiante<sup>10</sup>.

Em relação à macroestrutura e medidas globais do córtex cerebral, geralmente há uma diminuição de volume de MC, de espessura cortical e superfície de MB do início ao meio da adolescência. Por outro lado, durante a transição para a fase adulta, há um aumento da MB, com presença de estabilidade no período precedente<sup>11</sup>. Adicionalmente, durante a adolescência, é possível observar um maior aumento de volume de MB em homens e maior diminuição de volume de MC em mulheres, bem como o caráter não linear de ambos os processos. Ainda nesse contexto, homens apresentam aumento de volume do hipocampo e amígdala, enquanto mulheres apresentam diminuição, apesar de essa relação ser contrária quando se trata do desenvolvimento do córtex pré-frontal<sup>10</sup>.

As relações do hipocampo e amígdala com o sistema límbico são bem claras quando se analisa a literatura acadêmica. Em outras palavras, a diminuição do volume dessas estruturas está diretamente relacionada com o desenvolvimento de distúrbios afetivos durante o crescimento do indivíduo<sup>10</sup>. Da mesma forma, recém nascidos prematuros com problemas no crescimento dessas áreas apresentam altos índices de transtorno de ansiedade durante o amadurecimento. Ademais, um menor volume e maior estímulo da amígdala direita - que induz principalmente emoções negativas - em prematuros pode ser relacionado com a ansiedade social e a síndrome do pânico<sup>12</sup>. Assim, observa-se que há, de fato, influência do gênero e aspectos fisiológicos no desenvolvimento emocional de um indivíduo.

#### 3.2. Eventos traumáticos na infância e na adolescência associados ao desenvolvimento do sistema límbico

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é a psicopatologia mais presente relacionada à exposição a eventos traumáticos, como abusos físicos e sexuais, maus-tratos e condições médicas adversas em populações infanto-juvenis<sup>13</sup>. Dentre as consequências desses eventos, destacam-se sequelas emocionais e comprometimento do desenvolvimento do sistema límbico.

Experiências adversas durante o desenvolvimento dos indivíduos acarretam a ativação dos sistemas de resposta ao estresse caracterizado pela ativação do SNA e do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), ocasionando modificações dos receptores de ácido gama-aminobutírico - um inibidor neurotransmissor inibidor da excitabilidade de elétrons - e a liberação de de corticotropina (CRH) e de arginina-vasopressina (AVP), os quais atuam no aumento da secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e de cortisol. A ação dessas moléculas no organismo ocasiona alterações morfológicas nas regiões do hipocampo, da amígdala, do córtex pré-frontal, do corpo caloso, redução da conexão entre os hemisférios cerebrais e aumento da excitabilidade elétrica dos neurônios do sistema límbico. Essas mudanças no SNC aumentam os riscos de desenvolvimento de transtorno dissociativo de identidade, transtorno de personalidade borderline e de depressão<sup>14</sup>.

Em indivíduos com TEPT, é possível observar, por neuroimagem, a ínsula, a amígdala, o córtex pré-frontal medial, o giro do cíngulo anterior e o hipocampo, partes cerebrais mais afetadas pelo estresse<sup>15</sup>. Além de também ser possível perceber maior fluxo sanguíneo no hemisfério cerebral direito - nos córtex do cíngulo anterior e amígdala - e diminuição do fluxo na área de Broca, região do cérebro responsável pela articulação da linguagem<sup>16</sup>.

Em consequência desses traumas, o sistema de estresse dessas pessoas torna-se mais sensível e, conseqüentemente, elas se sentem ameaçadas e estressadas em situações comuns do dia a dia, como realizar um trabalho de sala de aula e ter comunicação interpessoal com colegas ou professores, podendo apresentar comportamentos agressivos. Esses comportamentos são

justificados pela ativação do sistema nervoso simpático e consequente liberação de epinefrina, responsável pela resposta de “luta ou fuga” do indivíduo. Assim, essas pessoas passam a ter um atraso cognitivo, devido ao medo constante<sup>17</sup>.

### 3.3. Relação entre o contato musical e o desenvolvimento e manutenção estruturais do sistema límbico

O processamento musical desenvolve o processo emocional e ativa regiões cerebrais motoras e sensorio-motoras, como o sistema límbico. Tal fato pode ser observado pela duração longa da memória musical em comparação com outros tipos de memória. Dessa forma, o desenvolvimento e a manutenção estruturais do sistema límbico em todas as faixas etárias podem ser afetados pelas experiências musicais, visto que há a ativação dessas estruturas por esse tipo de recrutamento sensorial auditivo<sup>19</sup>.

Com isso em mente, é importante reconhecer que, em músicos, há uma associação entre a conectividade do sistema límbico com outras regiões do cérebro e o número de anos de prática musical. Além disso, adultos que são músicos possuem uma memória funcional auditiva maior quando comparados com não músicos, demonstrando a capacidade neuroplástica do contato musical<sup>19</sup>.

Ademais, a exposição musical em recém nascidos pode modular a conectividade funcional cerebral no estado de repouso e, em recém-nascidos prematuros, é capaz de aumentar essa conectividade entre regiões cerebrais encarregadas pelo envolvimento em memória associativa e processamento multissensorial, incluindo o sistema límbico, exemplificando novamente seu papel na neuroplasticidade sua capacidade de modulação em estruturas como o sistema límbico e potencial uso para prevenção e manejo clínico<sup>19</sup>.

Nesse sentido, a conectividade entre o siste-

ma límbico e o processamento musical pode ser utilizada de forma terapêutica no tratamento da demência, potencializando o aspecto não farmacológico do tratamento se for integrado com a interação social em pacientes com Doença de Alzheimer, por exemplo. A terapia musical é capaz de aumentar a plasticidade cerebral e evitar a degeneração dos neurônios envolvidos em funções cognitivas essenciais que são afetados na demência<sup>20</sup>.

Fora do âmbito humano, há experimentações realizadas em roedores que são promissoras, mas necessitam de testes clínicos em humanos. Um exemplo é a atenuação de comportamentos ansiosos e depressivos e um aumento na densidade de espinhas dendríticas no hipocampo pela exposição à música. Esses resultados, se replicados em humanos, são capazes de alterar a forma que a música é utilizada no contexto clínico de diversas patologias neurológicas<sup>21</sup>.

Assim, os mecanismos por trás do desenvolvimento e da manutenção do sistema límbico devem ser esclarecidos com mais experimentações realizadas em humanos, que podem expandir e esclarecer os conhecimentos acerca da relação entre o sistema límbico e o contato musical. No entanto, estudos atuais já demonstram a eficácia da terapia musical na manutenção emocional e no tratamento de patologias do sistema nervoso<sup>20</sup>.

## 4. Conclusão

Em síntese, é possível observar que o sistema límbico está intimamente relacionado com o processo emocional. Após a descrição do seu amadurecimento em indivíduos púberes e o esclarecimento de seus mecanismos, é possível explicar os resultados da experiência de eventos traumáticos na infância e na adolescência, o desenvolvimento de patologias neurológicas e a forte relação do sistema límbico com o contato musical.

## Referências

- Esperidião-Antonio V, Majeski-Colombo M, Toledo-Monte Verde D, Moraes-Martins G, Fernandes JJ, Assis MB de, et al. Neurobiologia das emoções. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)* [Internet]. 2008;35(2):55-65.
- Avaliação Nutricional [Internet]. Available from: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/16873/1/avaliacao-nutricional.pdf>
- Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda A, Damasio A. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*. 1994 May 20;264(5162):1102-5.
- Finger S. *Origins of Neuroscience: A History of Explorations Into Brain Function* [Internet]. Google Books. Oxford University Press; 2001 [cited 2024 Apr 10].
- Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR, Angelica Rosat Consiglio, Al E. *Neurociência cognitiva a biologia da mente*. Porto Alegre Artmed; 2006.
- Ho TC, Colich NL, Sisk LM, Oskirko K, Jo B, Gotlib IH. Sex differences in the effects of gonadal hormones on white matter microstructure development in adolescence. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2020 Apr;42:100773.
- Frere PB, Vetter NC, Artiges E, Filippi I, Miranda R, Vulser H, et al. Sex effects on structural maturation of the limbic system and outcomes on emotional regulation during adolescence. *NeuroImage*. 2020 Apr;210:116441.
- Mills KL, Siegmund KD, Tamnes CK, Ferschmann L, Wierenga LM, Bos MGN, et al. Inter-individual variability in structural brain development from late childhood to young adulthood. *NeuroImage*. 2021 Nov;242:118450.
- Gilchrist CP, Thompson DK, Alexander B, Kelly CE, Treyvaud K, Matthews LG, et al. Growth of prefrontal and limbic brain regions and anxiety disorders in children born very preterm. *Psychological Medicine* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Oct 12];53(3):759-70.
- Bal A, Jensen B. Post-traumatic stress disorder symptom clusters in Turkish child and adolescent trauma survivors. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2007 Sep 17;16(7):449-57.
- McCrorry EJ, Gerin MI, Viding E. Annual Research Review: Childhood maltreatment, latent vulnerability and the shift to preventative psychiatry - the contribution of functional brain imaging. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* [Internet]. 2017 Mar 13;58(4):338-57.
- Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP, Kim DM. The Neurobiological Consequences of Early Stress and Childhood Maltreatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [Internet]. 2003 Jan;27(1-2):33-44.
- Borges JL, Dell'Aglio DD. Relações entre abuso sexu-

- al na infância, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e prejuízos cognitivos. *Psicologia em Estudo*. 2008 Jun;13(2):371-9.
14. Perry BD. Fear and learning: Trauma-related factors in the adult education process. *New Directions for Adult and Continuing Education*. 2006;2006(110):21-7.
  15. Loukas S, Lordier L, Meskaldji D, Filippa M, Sa de Almeida J, Van De Ville D, et al. Musical memories in newborns: A resting-state functional connectivity study. *Human Brain Mapping*. 2021 Nov 5;43(2):647-64.
  16. Shirsat A, Jha RK, Verma P. Music Therapy in the Treatment of Dementia: A Review Article. *Cureus [Internet]*. 2023 Mar 31;15(3).
  17. Papadakakis A, Sidiropoulou K, Panagis G. Music exposure attenuates anxiety- and depression-like behaviors and increases hippocampal spine density in male rats. *Behavioural Brain Research*. 2019 Oct;372:112023.
  18. Bal A, Jensen B. Post-traumatic stress disorder symptom clusters in Turkish child and adolescent trauma survivors. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2007 Sep 17;16(7):449-57.
  19. Moodle USP: e-Disciplinas [Internet]. edisciplinas.usp.br. [cited 2024 Apr 10]. Available from: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/7522268/mod\\_resource/content/1/Sistema%20L%C3%ADmbico%20e%20as%20Emo%C3%A7%C3%B5es.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/7522268/mod_resource/content/1/Sistema%20L%C3%ADmbico%20e%20as%20Emo%C3%A7%C3%B5es.pdf)
  20. Borges JL, Dell'Aglio DD. Relações entre abuso sexual na infância, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e prejuízos cognitivos. *Psicologia em Estudo*. 2008 Jun;13(2):371-9.
  21. Perry BD. Fear and learning: Trauma-related factors in the adult education process. *New Directions for Adult and Continuing Education*. 2006;2006(110):21-7.
  22. Eisenstein D, Jorge E, Lucia D, Lima A, Custódio Da Silva E, Unigranrio MNP. TRANSTORNOS DO ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO E SUAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS DURANTE A ADOLESCÊNCIA [Internet]. [cited 2024 Apr 10]. Available from: <http://www.ceiiias.org.br/arquivos/artigos1.pdf>
  23. Florentino BRB. As possíveis consequências do abuso sexual praticado contra crianças e adolescentes. *Fractal : Revista de Psicologia [Internet]*. 2015 Aug;27(2):139-44.
  24. Frere PB, Vetter NC, Artiges E, Filippi I, Miranda R, Vulser H, et al. Sex effects on structural maturation of the limbic system and outcomes on emotional regulation during adolescence. *NeuroImage*. 2020 Apr;210:116441.
  25. Gilchrist CP, Thompson DK, Alexander B, Kelly CE, Treyvaud K, Matthews LG, et al. Growth of prefrontal and limbic brain regions and anxiety disorders in children born very preterm. *Psychological Medicine [Internet]*. 2023 Feb 1 [cited 2023 Oct 12];53(3):759-70.
  26. Ho TC, Colich NL, Sisk LM, Oskirko K, Jo B, Gotlib IH. Sex differences in the effects of gonadal hormones on white matter microstructure development in adolescence. *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2020 Apr;42:100773.
  27. Loukas S, Lordier L, Meskaldji D, Filippa M, Sa de Almeida J, Van De Ville D, et al. Musical memories in newborns: A resting-state functional connectivity study. *Human Brain Mapping*. 2021 Nov 5;43(2):647-64.
  28. McCrory EJ, Gerin MI, Viding E. Annual Research Review: Childhood maltreatment, latent vulnerability and the shift to preventative psychiatry - the contribution of functional brain imaging. *Journal of Child Psychology and Psychiatry [Internet]*. 2017 Mar 13;58(4):338-57.
  29. Mills KL, Siegmund KD, Tamnes CK, Ferschmann L, Wierenga LM, Bos MGN, et al. Inter-individual variability in structural brain development from late childhood to young adulthood. *NeuroImage*. 2021 Nov;242:118450.
  30. Nunes KG, Tonietto L, Dias K, Rego C. O impacto dos maus-tratos na infância no desenvolvimento cerebral e no funcionamento cognitivo: uma revisão. *Diaphora*. 2020;9(4).
  31. Papadakakis A, Sidiropoulou K, Panagis G. Music exposure attenuates anxiety- and depression-like behaviors and increases hippocampal spine density in male rats. *Behavioural Brain Research*. 2019 Oct;372:112023.
  32. Shirsat A, Jha RK, Verma P. Music Therapy in the Treatment of Dementia: A Review Article. *Cureus [Internet]*. 2023 Mar 31;15(3).
  33. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP, Kim DM. The Neurobiological Consequences of Early Stress and Childhood Maltreatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews [Internet]*. 2003 Jan;27(1-2):33-44.

# Efeitos da Privação do Sono: Uma Revisão de Literatura

Arthur Ferreira de Souza Neto<sup>1</sup>, Cindy Pedrosa Brandão<sup>1</sup>, Katia Araújo de Souza<sup>1</sup>, Klemerson Gustavo Marinho da Silva<sup>1</sup>, Iago Levi Reis Paiva da Costa<sup>1</sup>, Pedro Henrique Brandão Castelo Branco<sup>1</sup>, Kleber Prado Liberal Rodrigues<sup>2</sup>, Quelly Christina França Alves Schiave<sup>2</sup>

## Resumo

**Introdução:** O sono envolve processos fundamentais na regulação e funcionamento do cérebro, ocorrendo procedimentos cruciais de modulação de neurotransmissores, formação de memória, processamento emocional e consolidação cognitiva enquanto o indivíduo dorme. Assim, compreende-se que dormir menos que 7-8 horas, que é a média saudável de tempo em adultos, é danoso para o corpo humano e é caracterizado como privação do sono. Seus efeitos estão relacionados ao aumento de sentimentos negativos, redução da capacidade cognitiva, sonolência, fadiga, reações lentas, diminuição de atenção e alucinações. É uma condição que necessita ser estudada para compreender fatores de relevância coletiva, tanto para conscientização da sociedade a respeito dos malefícios, como para aumentar o conhecimento científico sobre a relação entre o funcionamento cerebral e o sono. **Objetivo:** Essa pesquisa visa descrever a correlação da privação do sono com o funcionamento do cérebro e suas consequências. **Metodologia:** Foram utilizados para esta revisão de literatura, as bases de dados: PubMed, Web of Science, Scielo e Google Scholar, com um total de 10 estudos publicados entre 2012 e 2024, além de fazer uso de informações obtidas pelo Ministério da Saúde. **Resultados e Discussão:** Nota-se que a privação de sono afeta negativamente o córtex pré-frontal, o tálamo, o hipocampo, o mesencéfalo, o prosencéfalo basal, a glândula pineal e a amígdala. Ademais, ela pode ser dividida em aguda, que é imediata e mais pronunciada, e crônica, com efeitos mais cumulativos. A privação do sono tem relação até mesmo, de modo crônico, com Alzheimer e demência e, seus efeitos mais agudos podem ser reduzidos por certas substâncias e atividade física. **Conclusão:** O sono é fundamental para a regulação das atividades cerebrais e compreende-se que a privação dele na sociedade atual tem graves impactos na qualidade de vida dos indivíduos. Logo, a discussão acerca desses prejuízos é de cunho extremamente relevante na ligação entre saúde, sono e bem-estar. **Palavras-chave:** sono, privação do sono, funcionamento cerebral, saúde.

## Effects of Sleep Deprivation: A Literature Review

### Abstract

**Introduction:** Sleep involves fundamental processes in the regulation and functioning of the brain, with crucial neurotransmitter modulation procedures, memory formation, emotional processing and cognitive consolidation occurring while the individual sleeps. Thus, it is understood that sleeping less than 7-8 hours, which is the healthy average amount of time for adults, is harmful to the human body and is characterized as sleep deprivation. Its effects are related to increased negative feelings, reduced cognitive capacity, drowsiness, fatigue, slow reactions,

### Correspondência

Quelly Christina França Alves Schiave  
Rua Raimundo Nonato de Castro,  
773,1302A - Ponta Negra  
69037-042 - Manaus/AM - Brasil  
E-mail: quellyschiave@ufam.edu.br

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas - UFAM. <sup>2</sup>Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Amazonas - UFAM.

decreased attention and hallucinations. It is a condition that needs to be studied to understand factors of collective relevance, both to raise society's awareness of the harm and to increase scientific knowledge about the relationship between brain functioning and sleep. **Objective:** This research aims to describe the correlation between sleep deprivation and brain function and its consequences. **Methodology:** The following databases were used for this literature review: PubMed, Web of Science, Scielo and Google Scholar, with a total of 10 studies published between 2012 and 2024, in addition to making use of information obtained by the Ministry of Health. **Results and Discussion:** It is noted that sleep deprivation negatively affects the prefrontal cortex, thalamus, hippocampus, midbrain, basal forebrain, pineal gland and amygdala. Furthermore, it can be divided into acute, which is immediate and more pronounced, and chronic, with more cumulative effects. Sleep deprivation is even chronically related to Alzheimer's and dementia, and its more acute effects can be reduced by certain substances and physical activity. **Conclusion:** Sleep is fundamental for the regulation of brain activities and it is understood that sleep deprivation in today's society has serious impacts on an individual's quality of life. Therefore, the discussion about these losses is extremely relevant in the connection between health, sleep and well-being.

**Keywords:** sleep, sleep deprivation, brain functioning, health.

## 1. Introdução

O sono é uma atividade importante na rotina de cada pessoa, e os seres humanos gastam em média, um terço da vida dormindo. A quantidade de sono que uma pessoa necessita, varia com a idade, mas em média, a maioria dos adultos precisam de cerca de 7 a 8 horas de sono diariamente. No entanto, a privação de sono pode ocasionar muitas alterações no organismo, que podem comprometer o processo de emagrecimento, enfraquecer a imunidade, afetar o metabolismo e levar ao envelhecimento precoce<sup>1</sup>. Na vida diária, o sono interfere no humor, na memória, na atenção, nos registros sensoriais e no raciocínio; e alterações dessa atividade, determinam uma má qualidade no desempenho das atividades de vida diária e interferem na saúde dos indivíduos<sup>2</sup>.

Não é incomum, aumentarmos a nossa produtividade na sociedade moderna às custas da privação do sono, e essa privação leva a um declínio das funções cognitivas, com piora da qualidade de vida e da produtividade. Entretanto, dormir é essencial para o indivíduo<sup>3</sup>. A literatura mostra, que o sono pode ser dividido em dois estados fisiológicos bem distintos, denominados fases de sono. A fase REM, é caracterizada por Movimentos Oculares Rápidos; e a fase NREM é caracterizada Sem Movimentos Oculares Rápidos<sup>4</sup>.

A respeito disso, há uma diminuição da atividade cerebral em diferentes estágios do sono, onde podemos verificar que o hipotálamo, contém grupos de células nervosas que atuam como centros de controle que afetam o sono e a excitação, e no interior do hipotálamo, está o núcleo supraquiasmático (SCN), que são grupos de milhares de células que recebem informações sobre a exposição à luz diretamente dos olhos e controlam seu ritmo comportamental. Algumas pessoas com danos ao SCN, dormem de forma irregular ao longo do dia porque não são capazes de combinar seus ritmos circadianos com o ciclo claro-escuro<sup>5</sup>.

Outra estrutura anatômica que atua diretamente no manejo do sono, é o tronco cerebral, estrutura esta localizada na base do cérebro, que se comunica com o hipotálamo para controlar as transições entre o despertar e o sono. As células promotoras do sono dentro do hipotálamo e do tronco cerebral, produzem uma substância química cerebral chamada GABA, que atua para reduzir a atividade dos centros de excitação no hipotálamo e no tronco cerebral. O tronco cerebral também desempenha um papel especial no sono REM; ele envia sinais para relaxar os músculos essenciais para a postura corporal e os movimentos dos membros<sup>5</sup>.

O tálamo por sua vez, atua como um relé para informações dos sentidos para o córtex cerebral (substância cinzenta do cérebro que interpreta e processa informações da memória de curto e longo prazo). Durante a maioria dos estágios do sono, o tálamo fica em repouso, permitindo que o indivíduo se desconecte do ambiente externo, mas durante o sono REM, o tálamo está em atividade, enviando ao córtex, imagens, sons e outras sensações que preenchem nossos sonhos<sup>5</sup>.

A glândula pineal, localizada no epitélamo, en-

tre os hemisférios cerebrais, recebe sinais de estruturas do SCN, levando ao aumento da produção do hormônio melatonina, que ajuda a indução do sono, quando as luzes se apagam. O prosencéfalo basal, também promove o sono e a vigília, enquanto, parte do mesencéfalo atua como um sistema de excitação. A liberação de adenosina por células do prosencéfalo basal e de outras regiões, constitui a unidade de sono, porém, a adenosina pode ser bloqueada, pela presença de cafeína, que neutraliza a sonolência, levando o indivíduo a ficar mais ativo. A amígdala, uma estrutura dos núcleos da base, está envolvida no processamento de emoções, e torna-se cada vez mais ativa durante o sono REM<sup>5</sup>.

A literatura aponta que a privação do sono está intimamente ligada a mecanismos hormonais descontrolados, os quais, por conseguinte, favorecem quadros de obesidade, diabetes, depressão ou até problemas cardíacos. A síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS), é uma condição clínica de grande relevância, devido às suas consequências cardiovasculares e neurocognitivas, que possui associação de risco intimamente relacionada à obesidade<sup>6</sup>.

É importante lembrar que, diversos neurotransmissores participam do sistema de alerta, incluindo a histamina, acetilcolina, dopamina, serotonina, noradrenalina e a hipocretina/orexina. Os mecanismos da vigília estão localizados no hipotálamo posterior/lateral e no prosencéfalo basal. A regulação do sono REM é feita a partir de núcleos pontinos. Esse modelo de regulação do sono-vigília corrobora a ação hipnótica dos benzodiazepínicos e barbitúricos, que são substâncias ativadoras de receptores GABA, assim como a ação da cafeína, inibindo a formação de adenosina-fator homeostático<sup>7</sup>. A privação de sono aguda em indivíduos saudáveis, gera consequências a nível neurobiológico, ou seja, afeta a memória, aprendizado, comportamento, atenção, cognição, apetite e impulsividade e alterações morfológicas<sup>8</sup>.

Além disso, uma das relações mais temidas observadas em casos de privação de sono é a que cita o risco aumentado de se desenvolver demências, principalmente a doença de Alzheimer. Diante disso, muitos estudos são feitos com o intuito de entender melhor os mecanismos fisiopatológicos, de origem genético e/ou ambiental, que predispõem o homem a desenvolver a doença de Alzheimer, surgindo-se uma hipótese sugerindo que a privação do sono e o comprometimento do ritmo circadiano são um fator de risco para o seu desenvolvimento, de modo que, essa modificação no sono-vigília, acarreta em prejuízo no clearance de macromoléculas cerebrais, com consequente aumento do estresse oxidativo cerebral local e diminuição da circulação de níveis de melatonina<sup>9</sup>.

Portanto, manter uma boa qualidade de sono é crucial para preservar a saúde mental e física. Assim, é possível observar o objetivo geral do artigo que é a investigação e compreensão dos efeitos da privação de sono na estrutura e função do cérebro, discutir as implicações clínicas da privação de sono para a saúde mental e física, incluindo o aumento do risco de distúrbios

neurológicos, doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos e comprometimento do funcionamento cognitivo.

## 2. Metodologia

Foi realizada pesquisa bibliográfica descritiva, de caráter inventariante, com o objetivo de identificar produções científicas com compilação de artigos obtidos nas bases de dados *PubMed*, *Web of Science*, *Scielo* e *Google Scholar*, publicados entre os anos de 2012 a 2024. Também utilizou-se para esta pesquisa livros de renome da neurologia e manuais do Ministério da Saúde. O objetivo do estudo é compreensão dos efeitos da privação de sono na estrutura e função do cérebro, discutir as implicações clínicas da privação de sono para a saúde mental e física. Por

consequente, os aspectos da privação do sono que serão elucidados neste trabalho são: estruturas cerebrais afetadas, saúde mental e física. Os descritores em Ciência da Saúde utilizados foram: "sono", "privação do sono", "cérebro", "funcionamento cerebral", "saúde", "dormir". Usaram-se 10 referências nas línguas portuguesa ou inglesa. Os critérios de inclusão foram artigos de revisão, estudos observacionais e relatos de casos seguindo o período de publicação estimado, além da relevância e temática compatíveis com o objetivo do estudo. E os critérios de exclusão foram: trabalhos que apresentaram informações incompatíveis com o tema estudado, estudos que não contemplavam o período proposto, ausência de descritores e cartas ao editor. A tabela 1 sintetiza os artigos selecionados.

**Tabela 1.** Síntese dos artigos incluídos no estudo

<b>Autoria</b>	<b>Título</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Resultados</b>
Neves, 2013	Transtornos do sono: visão geral	Revisão bibliográfica	Os principais transtornos do sono são: insônia, SED (sono-lência excessiva diurna) e parassonias (eventos anormais durante o sono).
St.Onge, 2017	Sleep-obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment	Revisão bibliográfica	A curta duração do sono tem sido associada à obesidade em vários estudos epidemiológicos.
Irwin, 2019	Sleep and inflammation: partners in sickness and in health	Revisão bibliográfica	Distúrbios do sono em humanos podem contribuir para a desregulação das respostas inflamatórias e antivirais.
Grandner, 2020	Sleep: Important Considerations for the Prevention of Cardiovascular Disease	Revisão bibliográfica	A privação de sono os distúrbios do sono estão associados fortemente ao risco de doenças cardiometabólicas.
Carley, 2016	Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association	Revisão bibliográfica	Associação entre o risco de desenvolver diabetes tipo 2 e a privação e distúrbios do sono a longo prazo.
Patel, 2022	Physiology, sleep stages	Revisão bibliográfica	As fases do sono proporciona ao corpo e ao cérebro a oportunidade de realizar diversas funções restaurativas, desde a consolidação da memória até a regulação do humor.

Fonte: Arquivo pessoal.

## 3. Resultados e Discussão

O sono é uma atividade fisiológica observada em seres vivos do reino animal possuidores de um sistema nervoso central. É caracterizado por níveis reduzidos de consciência, baixa sensibilidade a estímulos do ambiente, e pouca atividade motora. Em humanos, especificamente, envolve um importante processo de regulação cerebral. Diversas estruturas do cérebro estão envolvidas no fenômeno do sono. O hipotálamo contém um grupo de neurônios, o núcleo supraquiasmático (NSQ), que recebe informações sobre os níveis

de luz diretamente dos olhos controlando, assim, o ciclo circadiano. O NSQ comunica-se com a glândula pineal, localizada entre os hemisférios cerebrais, responsável pela conversão da serotonina em melatonina e secreção desse hormônio, indutor do estado de sono<sup>10</sup>.

O ciclo do sono é uma sequência complexa de estágios que ocorre ao longo de uma noite de descanso. Possui duas principais fases: o sono REM (Rapid eye movement) e o sono NREM (Não REM). Inicia-se com os estágios leves (NREM 1 e NREM 2), nos quais o corpo se prepara para o sono profundo, conforme tabela 2.

**Tabela 2.** Fases do sono e suas respectivas características

Fases do Sono	Função	Característica
NREM	Contribui para o repouso físico, auxilia no sistema imunológico e ritmos do sistema digestório	Possui 4 estágios: 1 - sono leve 2 - sono verdadeiro 3 e 4 - sono de ondas Delta ou lenta
REM	Contribui para o repouso psicológico e bem-estar emocional. Auxilia na memória	Possui 2 estágios: 1 - REM tônico (quase paralisia e aumento do suporte sanguíneo cerebral 2 - REM fásico (abalos musculares, movimento rápido dos olhos, respiração irregular e frequência cardíaca variável

Fonte: Arquivo pessoal.

O sono profundo, também conhecido como NREM 3 e NREM 4, é caracterizado por ondas cerebrais lentas e é essencial para a restauração física e o crescimento<sup>11</sup>.

Em seguida, ocorre o sono REM, caracterizado por uma atividade cerebral semelhante à vigília, movimentos rápidos dos olhos e vívidos sonhos. Este estágio desempenha um papel crucial no processamento emocional e cognitivo. Ao longo da noite, esses estágios se repetem em ciclos de aproximadamente 90 a 110 minutos, proporcionando ao corpo e ao cérebro a oportunidade de realizar diversas funções restaurativas, desde a consolidação da memória até a regulação do humor<sup>11</sup>.

Estruturalmente, partes diferentes do cérebro atuam de formas divergentes durante a vigília, sono REM e sono NREM. Durante o estado acordado, o cérebro exibe uma atividade elétrica rápida e desorganizada, caracterizada por padrões específicos de ondas cerebrais. Diferentes áreas estão ativas a depender da atividade em que o indivíduo esteja envolvido. Existe uma conexão forte entre o tálamo e o córtex cerebral, uma vez que a região talâmica possui um papel de "centro de transmissão" de informações sensoriais para o córtex, encaminhando essas informações para áreas específicas<sup>12</sup>.

No sono, essa conexão é enfraquecida para que a chegada de informações seja reduzida, impedindo a interrupção do sono por estímulos externos. A atividade talâmica atinge seu pico durante o sono REM, quando ocorrem também os eventos de sonho, nesse estágio, a atividade cerebral assemelha-se muito à da vigília. Sonhos são sucessões de imagens, emoções, sensações e ideias que acontecem no sono REM. Sua fisiologia e propósito não são ainda bem compreendidos. É possível que tenham um papel na consolidação da memória e no processamento emocional. Sabe-se, no entanto, que sonhar é essencial para o pleno funcionamento cerebral<sup>12</sup>.

Molecularmente, o sono é um processo químico regulado por diversos fatores. O ácido gama-aminobutírico (GABA) desempenha um papel significativo na indução e manutenção do sono, uma vez que é um inibidor da atividade neuronal. A maneira pela qual atua é ligando-se a receptores de GABA nos neurônios, o que causa a abertura de canais de sódio que hiperpolariza a célula, diminuindo a possibilidade de um potencial de ação ser disparado por aquele neurônio. A adenosina

também funciona como um modulador do estado de sono. Essa substância é acumulada durante a vigília a partir da degradação de moléculas de ATP (Adenosina trifosfato), e a sonolência aumenta de acordo com sua concentração. Durante o sono, ela é eliminada pelo organismo, reiniciando o ciclo. Os níveis de norepinefrina, serotonina e epinefrina também diminuem durante o sono<sup>11</sup>.

A privação de sono é um fenômeno comum na sociedade moderna, resultado de diversas pressões sociais, profissionais e até mesmo escolhas individuais. Esta privação afeta não apenas a qualidade de vida, mas também a saúde física e mental dos indivíduos. Fisiologicamente, a falta de sono adequado pode ter diversos impactos negativos. Estudos indicam uma diminuição na eficácia do sistema imunológico, tornando os indivíduos mais suscetíveis a doenças infecciosas<sup>13</sup>.

Além disso, a privação de sono está associada a alterações no metabolismo, aumentando o risco de obesidade, resistência à insulina e diabetes tipo 2<sup>14</sup>. A saúde cardiovascular também é afetada, com um maior risco de hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e AVC<sup>15</sup>.

A curto prazo, a privação de sono aumenta o risco de acidentes, tanto no trânsito quanto no ambiente de trabalho, devido à diminuição da vigilância e dos tempos de reação. A longo prazo, contribui para o desenvolvimento de transtornos de humor, como ansiedade e depressão, e pode aumentar o risco de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. Além disso, a qualidade de vida é significativamente reduzida, afetando o bem-estar físico, emocional e social dos indivíduos<sup>12</sup>.

Em conclusão, a privação de sono representa uma séria ameaça para a saúde e o funcionamento cognitivo. É crucial promover hábitos de sono saudáveis e conscientizar sobre os impactos negativos da falta de sono adequado. Mais pesquisas são necessárias para entender completamente os mecanismos subjacentes e desenvolver intervenções eficazes para mitigar esses efeitos na sociedade contemporânea.

#### 4. Conclusão

Esse estudo averiguou que o sono é fundamental na regulação das atividades cerebrais, como cognitivas, emocionais e de memória. A baixa quantidade de horas dormidas se classifica como privação do sono e

traz diversos malefícios ao bem-estar físico e mental do ser humano, como fadiga, redução de atenção, memória e cognição, sonolência e, até mesmo, nos casos crônicos, relaciona-se com Alzheimer e demência.

Portanto, compreende-se que a privação de sono na sociedade atual tem graves impactos na qualidade de vida dos indivíduos. Assim, deve ser dada maior ênfase ao assunto nas discussões científicas, principalmente no que diz respeito a um tempo saudável de sono, assim como aos prejuízos gerados pela privação

do sono nas regiões do cérebro e como eles afetam as atividades humanas. Logo, a discussão acerca desses prejuízos é de cunho extremamente relevante na ligação entre saúde, sono e bem-estar.

Ademais, relacionar a minimização dos efeitos da privação do sono aguda por meio da cafeína, da nicotina e da atividade física à qualidade de vida, além de aprofundar os estudos dos impactos crônicos desses fatores, é crucial para gerir de forma saudável o comportamento social diante da privação de sono.

### Referências

1. Cardoso TA, Chagas LDM. Saúde do sono: a importância do sono no dia a dia. *Caderno de Graduação-Ciências Exatas e Tecnológicas-UNIT-SERGIPE*. 2019;5(2):83-3.
2. Valle L, Valle E, Reimão R. Sono e aprendizagem. 2009:286-90.
3. Santos-Coelho FM. Impacto da privação de sono sobre cérebro. 2020. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2020/mims201f.pdf>. Acesso em: 17 apr. 2024.
4. Lopes WS, et al. Sono um fenômeno fisiológico. IX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e V Encontro Latino Americano de Pós-graduação. 2006:3-6.
5. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Brain Basics: Understanding Sleep. 7 de Outono de 2023 [Internet]. Disponível em: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/public-education/brain-basics/brain-basics-understanding-sleep>.
6. Silva EL, et al. A relação intrínseca entre a privação de sono e obesidade: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Development*. 2023;9(8):24582-99.
7. Rodrigues FA. Dormir pouco ou tarde causa disfunções que acarretam em doenças, envelhecimento precoce e morte prematura / Sleep too little or too late causes dysfunctions that lead to disease, premature aging, and premature death. *Brazilian Journal of Development*. 2021;7(3):24650-64.
8. Figueira LG, et al. Efeitos da privação de sono em adultos saudáveis: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*. 2021;10(16):e524101623887.
9. Araújo ACO, Heinzen RS, Moreira CE. Aumento da beta-amiloide em pacientes com privação do sono e sua associação com o Alzheimer: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*. 2024;7(1):7581-94.
10. Carley DW, Farabi SS. Physiology of Sleep. *Diabetes Spectrum*. 2016;29(1):5-9. doi:10.2337/diaspect.29.1.5.
11. Patel AK, Reddy V, Shumway KR, Araujo JF. Physiology, sleep stages. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022.
12. Neves GSML, et al. Transtornos do sono: visão geral. *Rev Bras Neurol*. 2013;49(2):57-71.
13. Irwin M. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(11):702-15.
14. St-Onge MP, McReynolds A. Sleep restriction and obesity: physiological pathways to obesity. In: *Sleep and Health*. Academic Press; 2017. p. 289-302.
15. Grandner MA, Alfonso-Miller P, Fernandez-Mendoza J, Shetty S. Sleep: important considerations for the prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2020;35(5):565-73.

# Evolução e Impacto da Escleroterapia com Espuma no Tratamento de Varizes de Membros Inferiores no Sistema Único de Saúde Brasileiro

Francisco Reis Bastos<sup>1,6</sup>, Thales Borges Marques<sup>1</sup>, Bernardo Cunha Senra Barros<sup>1,4</sup>, Marcos Arêas Marques<sup>1,5</sup>, Cleinaldo de Almeida Costa<sup>1</sup>, Stênio Karlos Alvim Fiorelli<sup>1,2,3,4</sup>, Rossano Kepler Alvim Fiorelli<sup>2,3,4,7</sup>

## Resumo

Varizes de membros inferiores representam uma doença de alta prevalência na população adulta do Brasil. Os tratamentos cirúrgicos tradicionais são cada vez mais difíceis de serem realizados pela complexidade da logística inerente ao próprio procedimento e seus altos custos, e vem sendo substituídos por métodos minimamente invasivos como a escleroterapia com espuma (EE), por exemplo. Este estudo visa avaliar a adoção, eficácia e impacto da EE no Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, assim como, analisar a evolução em números absolutos da EE para o tratamento de varizes de membros inferiores nos estados brasileiros e sua adoção dentro do SUS. Foi realizada uma análise retrospectiva dos dados do DATASUS nos anos de 2017 a 2024 e, avaliadas às tendências nos modos de tratamento e a prevalência dos procedimentos de EE e cirurgia convencional de varizes de membros inferiores. Os dados indicam um aumento robusto nos procedimentos de EE, com variações regionais significativas. O método é custo-efetivo, seguro e preferido pelos pacientes, especialmente aqueles com insuficiência venosa crônica. A EE tornou-se um método de tratamento preferencial para varizes de membros inferiores no Brasil, mostrando benefícios significativos em termos de eficácia, segurança e satisfação do paciente.

**Palavras-chave:** insuficiência venosa, escleroterapia, varizes, saúde pública, Brasil, sistema único de saúde.

## Evolution and impact of foam sclerotherapy in the treatment of varicose veins of the lower limbs in the Brazilian Unified Health System

### Abstract

Varicose veins of the lower limbs represent a highly prevalent disease in the adult population of Brazil. Traditional surgical treatments are increasingly difficult to carry out due to the complexity of the logistics inherent to the procedure itself and its high costs, and are being replaced by minimally invasive methods such as foam sclerotherapy (EE), for example. This study aims to evaluate the adoption, effectiveness and impact of EE in the Brazilian Unified Health System (SUS), as well as to analyze the evolution in absolute numbers of EE for the treatment of varicose veins of the lower limbs in Brazilian states and its adoption within the SUS. A retrospective analysis of DATASUS data was carried out from 2017 to 2024 and evaluated trends in treatment modes and the prevalence of EE procedures and conventional surgery for lower limb varicose veins. The data indicates a robust increase in EE procedures, with significant regional variations. The method is cost-effective, safe and preferred by patients, especially those with chronic venous insufficiency. EE has become a preferred treatment method for lower limb varicose

### Correspondência

Departamento de Cirurgia  
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle  
Rua Mariz e Barros, 775 - Maracanã  
20270-004 - Rio de Janeiro/RJ - Brasil  
E-mail: mareasmrques@gmail.com

<sup>1</sup>Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vasculare (SBACV). <sup>2</sup>Universidade Estácio de Sá (IDOMED). <sup>3</sup>Universidade de Vassouras (UV). <sup>4</sup>Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). <sup>5</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). <sup>6</sup>Academia Mineira de Medicina (AMM). <sup>7</sup>Academia Nacional de Medicina (ANM).

veins in Brazil, showing significant benefits in terms of efficacy, safety and patient satisfaction.

**Keywords:** venous insufficiency, sclerotherapy, varicose veins, public health, Brazil, unified health system.

### 1. Introdução

As varizes de membros inferiores (MMII) é uma doença de alta prevalência no Brasil, afetando uma parte substancial da população adulta e provocando grande impacto na qualidade de vida do paciente. Tradicionalmente, as varizes de MMII têm sido gerenciadas com tratamento clínico e cirúrgico convencional, porém, recentemente houve uma migração para tratamentos com procedimentos menos invasivos, notavelmente a escleroterapia com espuma (EE). Esta técnica ganhou impulso devido à sua eficácia, segurança, redução no tempo de recuperação do paciente e menores custos.

### 2. Contexto Histórico

O tratamento de varizes de MMII evoluiu significativamente nos últimos dois séculos, começando com métodos cirúrgicos invasivos para técnicas mais sofisticadas e, posteriormente, para técnicas minimamente invasivas. A EE, desenvolvida a partir dos princípios da escleroterapia tradicional aprimorada pelo uso de ultrassonografia e espumas esclerosantes, quebrou diversos os paradigmas de tratamento.

A EE para tratamento da insuficiência venosa crônica (IVC) popularizou-se na Europa há cerca de 30 anos e gradativamente foi se firmando como um dos

métodos de escolha, sendo utilizado de forma mais ampla com o passar do tempo, sobretudo em pacientes com as manifestações mais graves da doença, como as úlceras de perna, por exemplo, em idosos ou de portadores de comorbidades.

A escleroterapia convencional e a EE para tratamento de varizes de MMII, começaram a partir da invenção da seringa para injeção por Charles Pravaz (1791-1853), na França (Figura 1) e os primeiros tratamentos, foram executados na cidade de Lyon, no ano de 1840<sup>1</sup>.

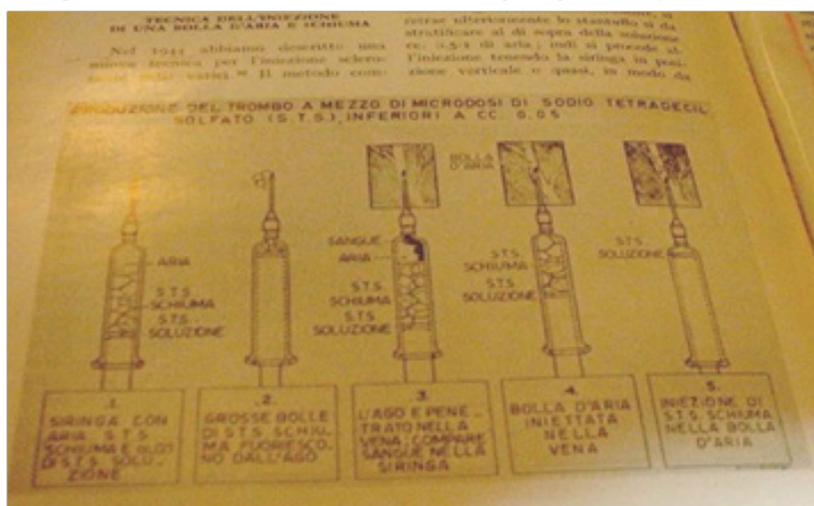
Com sua eficácia comprovada por diversos autores e estudos científicos, a escleroterapia convencional tem papel fundamental no controle da IVC e no tratamento do componente estético da mesma. Suas indicações e resultados de tratamento não são foco dessa descrição, porém cabe ressaltar sua excelente eficácia e sua importância na linha de desenvolvimento da EE.

Considera-se que a primeira publicação sobre EE foi feita por Orbach, em 1950, analisando sua experiência de quarenta anos. Esta, chamou a atenção pela descrição da técnica do air block, onde o ar contido na seringa, empurrava o sangue para frente, permitindo o maior contato direto do esclerosante com o endotélio venoso, aumentando sua eficácia (Figura 2)<sup>2,3</sup>.

Figura 1. Seringa de Pravaz (foto por Bastos, F.)



Figura 2. Técnica do Orbach descrita em seu artigo original (foto por Tessari, L.)



Orbach, também, experimentou esvaziar o sangue venoso em tratamento, com torniquetes, para que o esclerosante pudesse atuar sem interferência deste na parede da veia. Sigg, em 1949 apresentou a técnica com espuma, incluindo relato de vasoespasmo pós injeção do esclerosante. Esse fenômeno se verifica pela reação de contração muscular da camada média da veia, estimulada pelas endotelinas, potentes vasoconstritores, liberadas pelo endotélio (Figura 3)<sup>3</sup>.

Os critérios de controle da EE foram desenvolvidos por Schadeck, em 1984 e Knight, em 1989, com o uso do eco Doppler, que permite a visualização direta do conteúdo da veia e sua reação ao tratamento esclerosante, monitorar a administração de mais ou menos medicamento e o edema da camada média da veia reagindo ao efeito espuma. Além disso, pode também orientar a punção da veia acompanhando a agulha ou o cateter na sua introdução<sup>4-10</sup>. Myake estabeleceu o regime de pressão ideal de inje-

ção da escleroterapia ao estudar as necroses cutâneas após tratamento com diversos esclerosantes, e o mais importante, sob pressão de injeção monitorada, demonstrando que injeções sob pressão alta podem ser causadoras de úlceras cutâneas<sup>11,12</sup>.

Cabrera descreveu o que chamou de micro-espuma, chamando a atenção para a importância do tamanho das bolhas do esclerosante. Demonstrando que quanto menor o tamanho da bolha, maior era sua eficácia, no tratamento das veias safenas, veias tributárias e até das malformações venosas.<sup>13</sup> Monfreux descreveu método MUS (do inglês, Monfreux Ultrasonic Sclerotherapy)<sup>14</sup>.

Tessari, inventou e descreveu o método do turbilhão, o mais usado no mundo atualmente. É uma técnica simples em que o conteúdo (gás biológico e esclerosante, na proporção de 4:1) passa de uma seringa de 3 mL para a outra semelhante, sob pressão positiva, em um trajeto de 90 graus, o que causa um turbilhão e gera a espuma (Figura 3)<sup>15</sup>.

**Figura 3.** Técnica usada por Tessari para fazer a espuma (foto por Bastos, F.)



### 3. Material e método

Este estudo baseia-se em uma análise retrospectiva de dados coletados do banco de dados DATA-SUS, cobrindo um período de 2017 a 2024. A análise focou no número de procedimentos de EE realizados em vários estados do Brasil, comparando-os com métodos cirúrgicos tradicionais. A extração de dados envolveu avaliar tendências ao longo do tempo, e análise estatística foi empregada para avaliar o crescimento e as disparidades regionais na adoção do tratamento.

### 4. Resultados

A análise de diversos estudos destacou uma tendência clara de crescimento no número de procedimentos de EE no Brasil, com uma aceitação crescente desta técnica no Sistema Único de Saúde (SUS). A comparação dos dados entre 2017 e 2024 mostrou

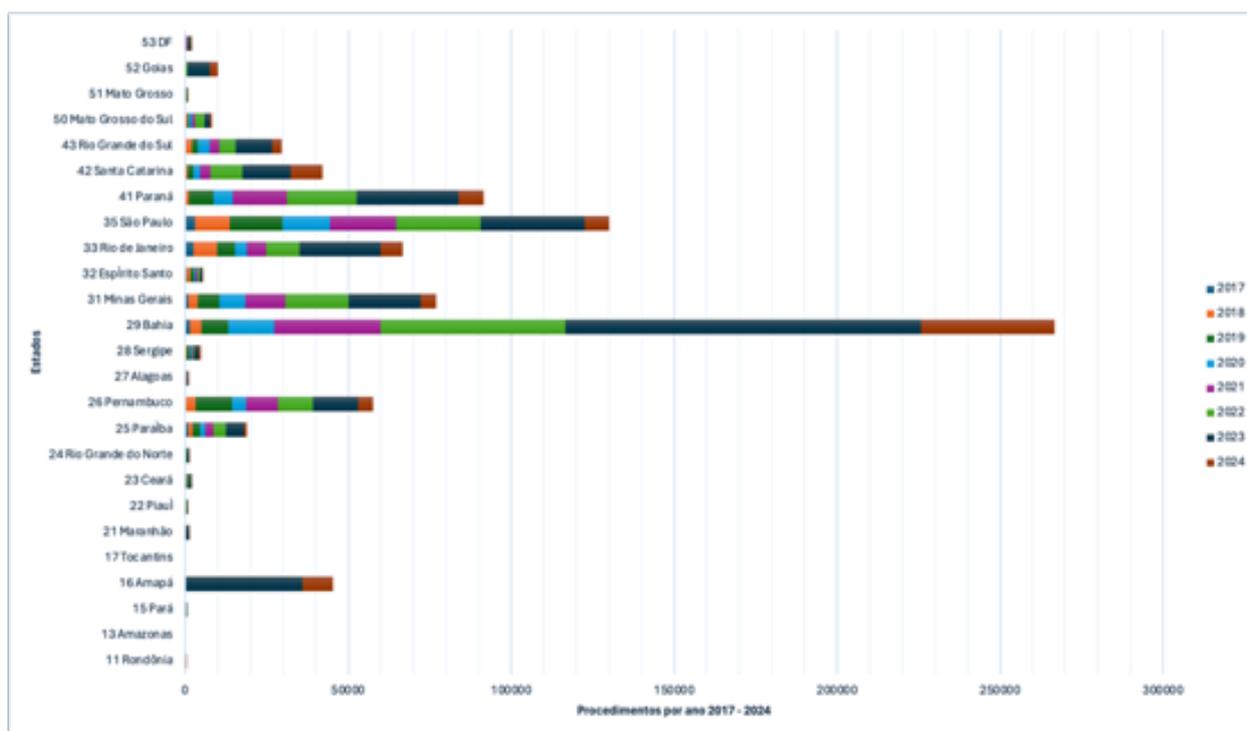
um aumento significativo no número de procedimentos, com destaque para a região Nordeste (Gráficos 1 e 2).

O ano de 2024, por exemplo, projeta que o número de sessões de EE poderá atingir meio milhão de procedimentos apenas na rede pública, refletindo não apenas uma preferência pelo método, mas também uma transição definitiva da cirurgia convencional para métodos menos invasivos, impulsionada, especialmente, pela pandemia de COVID-19 que limitou os procedimentos cirúrgicos mais invasivos em unidades hospitalares. Essa tendência foi corroborada por uma análise comparativa dos dados de tratamento entre os anos 2019 e 2024, que demonstrou uma redução nas cirurgias convencionais de varizes de MMIII enquanto o número de procedimentos de EE quase quadruplicaram (Gráfico 3).

**Gráfico 1.** Tratamento esclerosante de varizes de MMII, comparativo por região

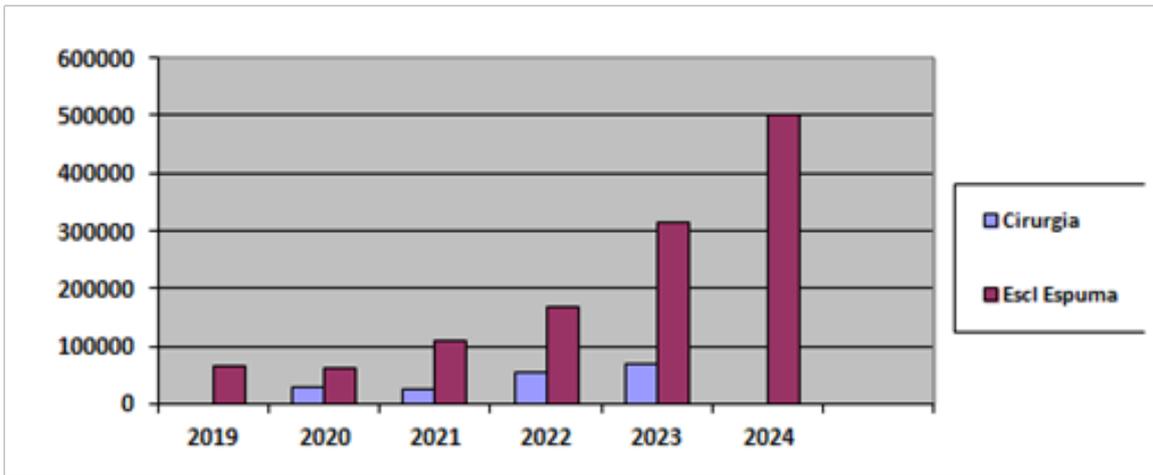


**Gráfico 2.** Tratamento esclerosante de varizes de MMII, comparativo por região



Fonte: DATASUS, TABNET, Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). Quantidade aprovada por estado segundo ano/mês processamento. Procedimentos: tratamento esclerosante não estético de varizes dos MMII unilateral (0309070015), tratamento esclerosante não estético de varizes dos MMII bilateral (0309070023). Período: jan/2017 a mar/2024.

**Gráfico 3.** Comparação entre cirurgia convencional e escleroterapia com espuma densa



Além disso, os resultados destacaram o perfil de segurança da EE. Os estudos mostraram que o método é bem tolerado pelos pacientes, com um baixo índice de complicações maiores. A segurança e eficácia do tratamento foram reforçadas por estudos de Guex e cols. em 2005, que acompanharam 12.173 sessões, demonstrando que a EE é segura e eficaz<sup>16</sup>.

Outro ponto de destaque nos resultados foi a relação custo-benefício da EE. Análises econômicas, como as realizadas por Michel Perrin, na França, compararam a EE com outros métodos cirúrgicos, concluindo que a EE é consideravelmente mais econômica e igual-

mente eficaz, o que a torna um método particularmente atrativo no contexto do SUS, onde o gerenciamento eficiente dos recursos é crucial<sup>17</sup>.

Em resumo, os resultados consolidados dos diversos estudos indicam que a EE não só está crescendo em popularidade devido às suas vantagens em termos de segurança, eficácia e custo, mas também está transformando o panorama do tratamento de varizes de MMII no Brasil, promovendo uma abordagem menos invasiva e mais acessível dentro do SUS com evidências as tabelas 1, 2, 3 e 4.

**Tabelas 1 e 2.** Cirurgia de varizes e tratamento de varizes com espuma

Unidade de Federação	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Total
<b>TOTAL</b>	<b>7.814</b>	<b>27.569</b>	<b>46.763</b>	<b>38.912</b>	<b>62.323</b>	<b>99.788</b>	<b>198.288</b>	<b>34.329</b>	<b>1.607.987</b>
11 Roraima	-	-	42	26	18	43	105	6	232
13 Amapá	-	2	11	-	-	-	4	2	19
15 Pará	-	83	176	123	-	10	48	10	464
16 Amapá	-	-	-	-	-	-	36.000	5.291	41.475
17 Tocantins	-	-	25	-	-	-	-	-	25
21 Maranhão	-	-	-	-	-	2	5	-	7
22 Piauí	-	12	4	-	17	101	52	-	186
23 Ceará	-	74	347	104	-	120	791	176	1.624
24 Rio Grande do Norte	-	4	77	36	47	309	171	76	1.176
25 Paraíba	176	1.899	1.434	1.272	1.976	3.788	4.763	470	15.373
26 Pernambuco	264	2.327	6.795	5.421	1.676	3.727	4.244	740	23.489
27 Alagoas	10	142	27	11	12	198	199	30	797
28 Sergipe	10	104	107	473	397	483	1.463	101	4.176
29 Bahia	1.275	2.492	5.494	10.545	24.276	36.220	50.700	6.472	138.228
31 Minas Gerais	439	1.491	3.294	3.222	4.740	4.519	7.425	1.424	26.174
32 Espírito Santo	391	1.829	1.298	424	481	594	481	74	5.222
33 Rio de Janeiro	2.494	6.790	1.028	2.249	5.492	9.529	23.120	1.771	54.475
35 São Paulo	1.722	6.420	10.711	9.886	12.294	14.619	14.747	2.448	77.040
41 Paraná	114	146	1.246	2.766	4.172	6.741	14.752	2.475	42.445
42 Santa Catarina	-	492	1.174	1.244	2.224	2.945	12.210	1.863	22.325
43 Rio Grande do Sul	223	1.424	1.711	1.401	2.472	4.211	10.246	1.121	21.483
50 Mato Grosso do Sul	104	241	168	422	112	1.760	1.120	249	4.047
51 Mato Grosso	11	-	-	-	-	1	112	3	126
52 Goiás	-	-	-	-	-	176	1.349	420	4.247
53 Distrito Federal	-	-	-	247	241	190	287	121	1.176

3 PRODUÇÃO HOSPITALAR DO SUS - POR LOCAL DE INFORMAÇÃO - BRASIL

MSD aprovadas por área atendida segundo Unidade da Federação

Processamento: INFORMAS (T)TABNET(C)CARGOS(D) MARZO(B)LATERNA(L)

Período: Jan/2017-Fev/2024

Unidade da Federação	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Total
<b>TOTAL</b>	<b>786</b>	<b>36.475</b>	<b>28.549</b>	<b>46.515</b>	<b>44.518</b>	<b>45.916</b>	<b>53.468</b>	<b>39.895</b>	<b>5.364</b>	<b>227.468</b>
11 Rondônia	-	21	3	9	1	-	2	4	-	40
12 Acre	-	109	164	126	36	5	103	176	-	563
13 Amazonas	-	41	69	49	21	10	47	76	10	263
14 Roraima	-	12	4	-	1	-	26	1	-	44
15 Pará	36	474	1.836	410	203	106	76	103	15	2.476
16 Amapá	-	1	-	7	-	4	3	1	-	17
17 Tocantins	-	26	36	17	2	2	15	24	2	136
21 Maranhão	2	169	349	277	161	170	107	271	26	1.819
22 Piauí	5	89	149	109	12	29	126	167	7	763
23 Ceará	14	301	476	311	413	202	309	177	46	2.201
24 Rio Grande do Norte	63	111	173	143	140	26	209	293	21	1.476
25 Paraíba	-	76	11	26	5	40	211	429	81	1.023
26 Pernambuco	11	1.279	1.218	1.463	949	466	1.021	746	27	8.363
27 Alagoas	3	129	229	161	114	123	162	188	76	1.281
28 Sergipe	4	62	91	44	17	10	56	137	2	376
29 Bahia	24	796	1.823	413	215	107	292	219	16	3.761
31 Minas Gerais	113	5.157	5.176	4.761	3.876	6.415	5.993	4.764	136	33.813
32 Espírito Santo	16	2.274	2.712	3.472	1.482	1.766	2.279	2.768	276	17.211
33 Rio de Janeiro	25	493	764	756	134	245	716	1.451	109	4.189
34 São Paulo	65	18.937	16.917	17.076	7.811	4.763	16.276	16.415	2.446	87.289
41 Paraná	15	2.046	2.875	3.712	811	711	2.347	1.214	455	17.171
42 Santa Catarina	21	764	813	886	246	469	466	761	76	4.429
43 Rio Grande do Sul	24	1.261	1.610	1.284	419	410	769	767	11	6.479
50 Mato Grosso do Sul	21	171	413	439	166	42	296	367	42	2.457
51 Mato Grosso	4	177	267	171	263	476	768	1.201	76	3.861
52 Goiás	13	2.215	2.176	1.761	269	117	1.138	2.147	246	11.762
53 Distrito Federal	3	91	88	82	11	16	15	149	161	481

Fonte: DATASUS, TABNET, Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS).

Tabelas 3 e 4. Tratamento de varizes com espuma unilateral e bilateral

3 PRODUÇÃO AMBULATORIAL DO SUS - BRASIL - POR LOCAL DE ATENDIMENTO

MSD aprovadas por área atendida segundo Unidade da Federação

Processamento: INFORMAS (T)TABNET(C)CARGOS(D) MARZO(B)LATERNA(L)

Período: Jan/2017-Fev/2024

Unidade da Federação	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Total
<b>TOTAL</b>	<b>2.464</b>	<b>7.887</b>	<b>17.374</b>	<b>24.227</b>	<b>46.766</b>	<b>28.856</b>	<b>104.176</b>	<b>28.946</b>	<b>108.687</b>	<b>318.687</b>
11 Rondônia	-	-	6	-	-	-	-	-	-	6
12 Acre	-	6	6	-	-	-	-	-	2	14
13 Amazonas	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
14 Roraima	-	-	27	-	-	-	-	-	-	27
15 Pará	-	-	61	67	76	175	1.026	165	-	1.505
16 Amapá	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17 Tocantins	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21 Maranhão	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22 Piauí	-	-	61	67	76	175	1.026	165	-	1.505
23 Ceará	6	-	-	-	10	47	71	26	-	160
24 Rio Grande do Norte	-	6	-	-	12	13	76	10	-	117
25 Paraíba	117	210	460	291	415	413	301	17	-	1.614
26 Pernambuco	68	179	2.366	2.883	9.864	6.748	9.209	3.277	-	21.537
27 Alagoas	-	-	-	-	29	76	2	4	-	111
28 Sergipe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29 Bahia	286	1.410	2.442	4.868	8.167	20.410	26.219	17.289	-	71,767
31 Minas Gerais	113	1.269	1.484	4.284	4.284	6.214	12.864	14.276	2.415	47,411
32 Espírito Santo	-	-	-	1	2	1	7	1	-	12
33 Rio de Janeiro	115	266	467	217	477	1.486	469	469	-	4,711
34 São Paulo	166	2.119	4.615	5.445	7.264	11.263	13.249	2.119	-	56,711
41 Paraná	14	244	2.172	2.147	1.876	12.716	16.262	2.276	-	46,711
42 Santa Catarina	16	76	246	415	1.096	1.716	1.716	246	-	5,994
43 Rio Grande do Sul	6	236	267	271	219	910	768	261	-	2,876
50 Mato Grosso do Sul	21	276	216	468	413	913	1.011	1.011	-	3,276
51 Mato Grosso	22	11	16	-	166	174	163	76	-	514
52 Goiás	15	-	-	-	16	245	1.442	412	-	4,479
53 Distrito Federal	-	-	-	21	165	71	26	71	-	476

3 PRODUÇÃO HOSPITALAR DO SUS - POR LOCAL DE INFORMAÇÃO - BRASIL

MSD aprovadas por área atendida segundo Unidade da Federação

Processamento: INFORMAS (T)TABNET(C)CARGOS(D) MARZO(B)LATERNA(L)

Período: Jan/2017-Fev/2024

Unidade da Federação	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Total
<b>TOTAL</b>	<b>672</b>	<b>28.474</b>	<b>25.468</b>	<b>28.212</b>	<b>11.826</b>	<b>48.218</b>	<b>22.642</b>	<b>28.827</b>	<b>3.923</b>	<b>179.716</b>
11 Rondônia	-	21	6	16	11	-	2	-	-	56
12 Acre	2	109	16	82	22	6	51	27	-	293
13 Amazonas	1	17	37	37	19	26	42	17	6	264
14 Roraima	-	1	4	-	-	-	26	1	-	34
15 Pará	14	157	469	129	60	113	147	442	20	1,171
16 Amapá	-	-	-	4	1	3	2	-	-	10
17 Tocantins	-	2	16	1	1	-	9	21	6	66
21 Maranhão	3	165	370	210	75	113	119	215	26	1,194
22 Piauí	39	276	315	219	104	166	190	117	19	1,647
23 Ceará	2	244	176	140	76	21	165	168	22	915
24 Rio Grande do Norte	1	24	26	19	10	42	26	41	6	201
25 Paraíba	-	309	240	161	43	21	43	74	4	749
26 Pernambuco	3	125	395	472	246	219	110	448	81	3,122
27 Alagoas	36	766	1.111	494	319	476	494	111	41	3,366
28 Sergipe	5	165	16	76	16	52	299	768	13	1,433
29 Bahia	6	276	1.192	1.718	468	241	390	912	166	6,170
31 Minas Gerais	64	2.277	1.487	2.872	217	176	1.766	1.271	204	12,818
32 Espírito Santo	7	763	811	271	163	268	443	716	24	2,446
33 Rio de Janeiro	21	647	676	761	217	266	716	764	60	4,487
34 São Paulo	62	10.428	10.871	9.481	4.819	1.116	7.268	4.162	1.261	62,626
41 Paraná	142	4.053	5.168	1.761	812	668	2.762	1.421	126	21,171
42 Santa Catarina	25	1.216	1.261	1.107	1.128	767	1.216	1.277	219	11,437
43 Rio Grande do Sul	285	1.276	1.817	1.243	1.271	2.268	4.117	4.211	112	24,116
50 Mato Grosso do Sul	1	46	42	76	26	1	176	26	20	376
51 Mato Grosso	-	261	147	266	411	217	162	266	76	1,489
52 Goiás	-	32	26	24	17	42	41	11	13	139
53 Distrito Federal	3	91	11	16	43	11	16	24	2	481

Fonte: DATASUS, TABNET, Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS).

## 5. Discussão

A crescente preferência pela EE no Brasil reflete uma tendência mundial em direção a procedimentos médicos menos invasivos. Este método oferece várias vantagens, como custos reduzidos, tempos de procedimento mais curtos e uma recuperação pós-operatória mínima, que são particularmente benéficos no contexto do sistema de saúde público<sup>17</sup>.

A IVC de MMII é uma doença de alta prevalência que afeta significativamente a qualidade de vida, sendo as varizes sendo uma de suas manifestações mais comuns. Estima-se que a prevalência de varizes possa alcançar até 35% em algumas populações adultas. O impacto clínico da IVC é profundo, resultando não só em desconforto e dor, mas também em complicações graves como ulcerações, hemorragias e tromboflebitas.

A EE tem mostrado excelentes resultados no controle desses sinais e sintomas e na redução das complicações associadas à IVC. Comparativamente, estudos têm demonstrado que a EE pode ser mais eficaz do que as abordagens cirúrgicas convencionais, especialmente em casos com complicações avançadas, como úlceras de perna, por exemplo.

Desafios persistem, no entanto, especialmente relacionados às disparidades regionais no acesso ao tratamento (Gráficos 1 e 2). Embora a EE esteja se tornando mais acessível, a disponibilidade de especialistas treinados e de equipamentos adequados varia significativamente entre as diferentes regiões do Brasil. Além disso, existe uma necessidade contínua de treinamento entre os profissionais médicos para assegurar a eficácia e segurança do procedimento, o que é crucial para a adoção mais ampla do método. Não menos importante, o poder público deve, junto com as sociedades médicas, incentivar e pactuar projetos que contemplem esse tipo de tratamento nas suas unidades federativas.

O futuro da gestão da IVC no Brasil parece

promissor com a adoção da EE. A capacidade deste tratamento para oferecer uma solução menos invasiva e econômica, juntamente com sua alta eficácia e perfil de segurança, posiciona-o como um potencial padrão ouro no tratamento de varizes de MMII e outras manifestações de doenças venosas crônicas, com ênfase no custo vs efetividade e potencial para expansão do número de procedimentos em um curto espaço de tempo<sup>18,19</sup>.

## 6. Conclusão

A EE emergiu como uma abordagem revolucionária no tratamento da IVC e suas manifestações, como varizes de MMII, dentro do SUS do Brasil. Este método, caracterizado pela sua mínima invasividade, apresenta-se como uma alternativa aos tratamentos cirúrgicos tradicionais, não apenas em termos de eficácia, mas também considerando os aspectos de segurança e custo-benefício.

Além disso, a adoção da EE reflete um movimento mais amplo em direção a tratamentos menos invasivos, que são mais bem aceitos pelos pacientes e associados a menores tempos de recuperação e risco reduzido de complicações pós-operatórias. A inclusão social de pacientes que antes ficavam à margem dos tratamentos disponíveis é uma das conquistas notáveis deste método, permitindo uma abordagem mais humanizada e acessível no controle da IVC.

Portanto, a EE não só se estabeleceu como uma alternativa eficaz e segura, mas também como a abordagem preferencial, marcando um avanço significativo na forma como as varizes e a IVC são tratadas no Brasil. Sua continuidade na adoção e evolução reflete o potencial para se tornar o padrão ouro no tratamento global da IVC, promovendo uma mudança paradigmática no manejo desta condição prevalente e desafiadora.

## Referências

- Gachet G, Spini L. Référentiel sur le traitement endovasculaire des varices par injections echo-guidées. *Phlébologie*. 2008;37:149-158.
- Orbach EJ. Contribution to the therapy of the varicose complex. *J Int Coll Surg*. 1950;13:765-71.
- Wollmann JC. The history of sclerosing foams. *Dermatol Surg*. 2004;30(5):694-703.
- Frullini A. New technique in producing sclerosing foam in a disposable syringe. *Derm Surg*. 2000;26:705-706.
- Gobin JP, Benigni JP. *La Sclérothérapie* 2007. 1ª edição Edition Eska.
- Hamel-Desnos C, Desnos P, Wollmann JC, et al. Evaluation of the efficacy of polidocanol in the form of foam compared with liquid form in sclerotherapy of the greater saphenous vein: initial results. *Dermatol Surg*. 2003;29:1170-5.
- Hamel-Desnos C, Ouvry P, Benign JP, et al. Comparison of 1% and 3% Polidocanol Foam in Ultrasound Guided Sclerotherapy of the Great Saphenous Vein: A Randomised Double-Blind Trial with 2 Year-Follow-up. "The 3/1 Study". *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007; 34:723-9.
- Yamaki T, Nozaki M, Iwasaka S. Comparative study of duplex guided foam sclerotherapy and duplex-guided liquid sclerotherapy for the treatment of superficial venous insufficiency. *Dermatol Surg*. 2004;30:718-22.
- Ceulen RP, Bullens-Goessens YI, Pi-Van de Venne SJ, et al. Outcomes and side effects of duplex-guided sclerotherapy in the treatment of great saphenous veins with 1% versus 3% polidocanol foam: results of a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Dermatol Surg*. 2007;33:276-81.
- Schadeck M, Allaert FA. Echotomographie de la sclérose. *Phlébologie*. 1991;44:111-30.
- Miyake H. Necroses cutâneas por injeções de substâncias esclerosantes utilizadas no tratamento de microvarizes e telangiectasias. 1973; [citado 2024 jun.24].
- Myake H, Kauffman P, Behmer AO. Mecanismo das necroses cutâneas provocadas. *Rev Ass Med Brasil*. 1976;22:115-120.
- Cabrera Garrido JR, Cabrera Garcia-Olmedo JR, Garcia-Olmedo DMA. Elargissement des limites de la sclérothérapie: nouveaux produits sclérosants. *Phlébologie*. 1997;50:181-8.
- Monfreux A. Traitement sclérosant des troncs saphéniens et leurs collatérales de gros calibre par le méthode MUS. *Phlébologie*. 1997;50:351-3.
- Tessari L. Nouvelle technique d'obtention de la scléromousse. *Phlébologie*. 2000;53:129.
- Guex JJ, Allaert FA, Gillet JL, et al. Complications immédiates et à moyen terme de la sclérothérapie. 12.173 sessions. *Dermatologic Surgery*. 2005;31:123-128.
- Bastos FR, Lima A, Assumpção AC. Escleroterapia de vari-

18. zes com espuma. Revisão. Rev Med MG. 2009;19(1):38-43.  
Pernas Saudáveis - Espuma Densa. Senra Barros BC, Prette Jr PR, Fiorelli SKA, Senra Barros RL, Abertoni EM, Barros CJ, Bouskela E. AANM. 2022;193(3):23-24.
19. Bastos, FR. Escleroterapia com Espuma. Editora Folium Ltda. Belo Horizonte,2012.

# Hepatite Imunomediada por Mecanismo de Hipersensibilidade Associada ao Uso de Chá de Ayahuasca: Relato de Caso

Giovana Bertin Mira<sup>1</sup>, Ludmila Fonseca Ruy<sup>1</sup>, Natalia Faria Mesquita<sup>2</sup>, Ruben Luís de Avelino Carneiro<sup>3</sup>, Nayara Peres Aguiar<sup>4</sup>, Geisa Perez Medina Gomide<sup>5</sup>

## Resumo

**Introdução:** A Ayahuasca é uma bebida psicoativa consumida em rituais voltados ao autoconhecimento. Entre seus efeitos físicos observam-se náuseas, vômitos, diarreia, tremores e taquicardia, enquanto os efeitos psicológicos podem incluir alterações perceptuais e emocionais. O fígado é um órgão central no metabolismo e desintoxicação de substâncias, sendo vulnerável a lesões causadas por medicamentos, ervas e tóxicos. A lesão hepática causada por medicamentos (DILI) e por ervas (HILI) pode imitar doenças hepáticas agudas e crônicas. São raros os relatos de lesão hepática por Ayahuasca. **Objetivo:** Descrever um caso raro de lesão hepática imunomediada por mecanismo de hipersensibilidade associada ao uso da Ayahuasca. **Relato de caso:** Mulher de 25 anos iniciou quadro de epigastralgia intensa, náuseas, vômitos, icterícia e hiporexia há dez dias, evoluindo com piora progressiva. Relatou uso regular de chá de Ayahuasca em rituais espirituais nos últimos cinco anos, duas vezes ao mês. Apresentou elevação importante de enzimas hepatocelulares e canaliculares, das bilirrubinas e do tempo de protrombina. Biópsia hepática sugeriu mecanismo de dano imunomediado, possivelmente relacionado a hipersensibilidade, induzido por drogas ou substâncias exógenas. O tratamento com corticoide reverteu o quadro. **Conclusão:** Nos meios científicos os benefícios terapêuticos e riscos toxicológicos da Ayahuasca são ambíguos e discutíveis. São necessários estudos que tratem da análise das concentrações de componentes individuais da Ayahuasca no organismo e sua correlação com os efeitos apresentados. Estudos que investiguem as alterações patológicas em tecidos e órgãos relacionados à Ayahuasca devem ser realizados.

**Palavras-chave:** hepatite autoimune, doença hepática induzida por substâncias e drogas, medicamento fitoterápico.

## immune-mediated Hepatitis by Hypersensitivity Mechanism Associated with the use of Ayahuasca Tea: Case Report

### Abstract

**Introduction:** Ayahuasca is a psychoactive beverage consumed in rituals aimed at self-knowledge. Its physical effects include nausea, vomiting, diarrhea, tremors, and tachycardia, while psychological effects may include perceptual and emotional changes. The liver is a central organ in the metabolism and detoxification of substances, and is vulnerable to damage caused by medications, herbs, and toxins. Drug-induced liver injury (DILI) and herb-induced liver injury (HILI) can mimic acute and chronic liver diseases. Reports of liver damage caused by Ayahuasca are rare. **Objective:** To describe a rare case of immune-mediated liver injury by a hypersensitivity mechanism associated with the use of Ayahuasca. **Case report:**

### Correspondência

Geisa Perez Medina Gomide  
Centro de Pesquisas Prof. Aluizio Rosa  
Prata, 3º piso, sala 326  
Rua Vigário Carlos, 100 - Nossa Senhora da Abadia  
38025-350 - Uberaba/MG - Brasil  
E-mail: geisa.gomide@uftm.edu.br

<sup>1</sup>Aluna do curso de Medicina da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. <sup>2</sup>Médica residente do Programa de Residência Médica em Gastrenterologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. <sup>3</sup>Médico residente do Programa de Residência Médica em Patologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. <sup>4</sup>Médica gastroenterologista do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - filial EBSERH. <sup>5</sup>Médica gastroenterologista e hepatologista. Professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

A 25-year-old woman began experiencing intense epigastric pain, nausea, vomiting, jaundice and loss of appetite ten days ago, which progressively worsened. She reported regular use of Ayahuasca tea in spiritual rituals for the past five years, twice a month. She presented significant elevation of hepatocellular and canalicular enzymes, bilirubin, and prothrombin time. Liver biopsy suggested an immune-mediated mechanism of damage, possibly related to hypersensitivity, induced by drugs or exogenous substances. Treatment with corticosteroids reversed the condition. Conclusion: In scientific circles, the therapeutic benefits and toxicological risks of Ayahuasca are ambiguous and debatable. Studies are needed that analyze the concentrations of individual components of Ayahuasca in the body and their correlation with the effects presented. Studies that investigate the pathological changes in tissues and organs related to Ayahuasca should be carried out.

**Keywords:** hepatitis, autoimmune, chemical and drug induced liver injury, phytotherapeutic drugs.

## 1. Introdução

A Ayahuasca é uma bebida psicoativa tradicionalmente consumida em cerimônias xamânicas, em rituais voltados ao autoconhecimento. Seu consumo durante tais sessões é geralmente supervisionado por um facilitador experiente<sup>1</sup>. A preparação do chá envolve a decocção das folhas de *Psychotria viridis* e do caule de *Banisteriopsis caapi*. O composto ativo presente na *Psychotria viridis* é o alcaloide N,N-dimetiltriptamina (DMT), agonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub>, enquanto os alcaloides presentes em *Banisteriopsis caapi* - harmalina, harmina e tetrahydroharmina - atuam como inibidores reversíveis da monoamina oxidase tipo A (IMAO-A). A combinação dessas substâncias permite a biodisponibilidade oral do DMT, prolongando sua ação no sistema nervoso central<sup>2-6</sup>.

Os efeitos da Ayahuasca variam de acordo com a dosagem e estão relacionados às concentrações séricas de DMT. Entre os efeitos físicos observam-se náuseas, vômitos, diarreias, tremores e taquicardia, enquanto os efeitos psicológicos podem incluir intensas alterações perceptuais e emocionais<sup>1,4-6</sup>.

O fígado é um órgão central no metabolismo e desintoxicação de diversas substâncias, sendo vulnerável a lesões causadas por medicamentos, produtos herbais e tóxicos. A lesão hepática causada por medicamentos (DILI) e por ervas (HILI) pode imitar doenças hepáticas agudas e crônicas, representando causas significativas de hepatite aguda, icterícia e insuficiência hepática em países ocidentais<sup>7</sup>.

A lesão hepatocelular tóxica pode ser classificada por características clínicas (padrão de lesão hepática) ou pelo mecanismo patogênico subjacente (hepatotoxinas intrínsecas versus reações idiossincrásicas). A principal característica da reação idiossincrásica é a aparente imprevisibilidade da lesão hepática<sup>8</sup>. A toxicidade idiossincrásica da droga pode ser não imune (metabólica) ou imune (alérgica); no entanto, acredita-se que exista sobreposição. As lesões mediadas pelo sistema imune dependem da interação entre o fármaco e seus metabólitos com o sistema imunológico do hospedeiro. Tal mecanismo resulta em necrose e/ou apoptose de hepatócitos, liberando neoantígenos e citocinas, o que causa danos celulares secundários ou efeitos imunomoduladores. Os neoantígenos também estimulam o desenvolvimento de autoanticorpos contra os citocromos P450 (CYP), que podem ser identificados no soro<sup>9</sup>.

A hepatite autoimune é uma doença inflamatória crônica do fígado, caracterizada por autoanticorpos circulantes e níveis elevados de globulina sérica. A doença pode começar como hepatite aguda e progredir para doença hepática crônica e cirrose. Se apresenta em qualquer idade e em todos os grupos étnicos, mas ocorre predominantemente em mulheres. Uma teoria para patogênese é que a doença é causada por um gatilho ambiental em um indivíduo geneticamente predisposto<sup>10-12</sup>. A hepatite autoimune causada por medicamentos (DI-AIH), um subtipo de DILI, é tratável com corticosteroides e tem um bom prognóstico, sendo importante diagnosticá-la para oferecer o melhor desfecho clínico

para o paciente<sup>13</sup>.

Objetiva-se descrever um caso raro de lesão hepática imunomediada por mecanismo de hipersensibilidade associada ao uso de chá de ayahuasca.

## 2. Metodologia

Para a condução deste estudo de caso em conformidade com as normas vigentes de bioética, foi elaborado um projeto de pesquisa que foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa e recebeu a devida aprovação (CAAE: 82019024.2.0000.8667; Aprovação Nº 7.055.236). O estudo consiste em uma análise retrospectiva do prontuário médico de um paciente, com o objetivo de compreender as bases da fisiopatologia associada à condição clínica específica apresentada por ele. A partir da revisão de artigos especializados e da correlação com os sintomas apresentados, buscamos elucidar melhor os mecanismos que desencadearam o quadro clínico.

A metodologia aplicada ao estudo de caso foi organizada em três etapas principais:

a) Revisão bibliográfica para identificar os efeitos farmacológicos das substâncias contidas no chá de Ayahuasca, bem como seu potencial de dano hepático; b) Análise do prontuário do paciente e registro dos dados clínicos relevantes; c) Estabelecimento de correlações entre os dados clínicos do paciente e as informações presentes na literatura científica.

Com a aprovação do Comitê de Ética, foi autorizado o acesso ao prontuário da paciente para coleta dos sinais, sintomas e resultados dos exames. Enquanto parte da equipe de pesquisa se dedicou à coleta e análise dos dados clínicos, outro grupo focou na revisão da literatura para identificar os principais achados, com o intuito de minimizar potenciais vieses. Após essas fases iniciais, foram realizadas comparações entre as informações clínicas obtidas da paciente e os dados encontrados na revisão literária, buscando estabelecer correspondências e oferecer uma melhor compreensão do quadro clínico observado.

## 3. Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 25 anos, estudante universitária, admitida no pronto-socorro do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM) com queixa de epigastralgia intensa, acompanhada de náuseas, vômitos, icterícia e hiporexia há dez dias, evoluindo com piora progressiva. Durante a investigação clínica, relatou uso regular de chá de Ayahuasca em rituais espirituais ao longo dos últimos cinco anos, com uma frequência de duas vezes ao mês. Negou uso de quaisquer medicamentos, suplementos, ou outros produtos herbáceos. Negou infecções recentes ou vacinas. Negou antecedentes pessoais ou familiares de doenças autoimunes.

A paciente permaneceu internada por 13 dias para investigação etiológica. As sorologias para Hepatites A, B e C, HIV e VDRL foram não reagentes (imunidade

vacinal para o vírus B). Sorologias para Toxoplasmose e Herpes simples não reagentes. Exames para Citomegalovírus e Epstein-Barr vírus mostraram imunidade adquirida. Realizou os autoanticorpos para doenças hepáticas autoimunes, não reagentes (LKM1, Músculo Liso, Mitocôndria, Anti-núcleo) e Imunoglobulina IgG

939. Doença de Wilson, Hemocromatose e Deficiência de Alfa1-antitripsina foram excluídas. Eletroforese de proteínas apresentava discreta hipergamaglobulinemia policlonal, entretanto com relação albumina/globulinas normal. A evolução dos testes de agressão e função hepáticas são apresentados na tabela 1.

**Tabela 1.** Evolução dos exames para agressão e função hepáticas durante a internação e após início do tratamento (13/01/2024)

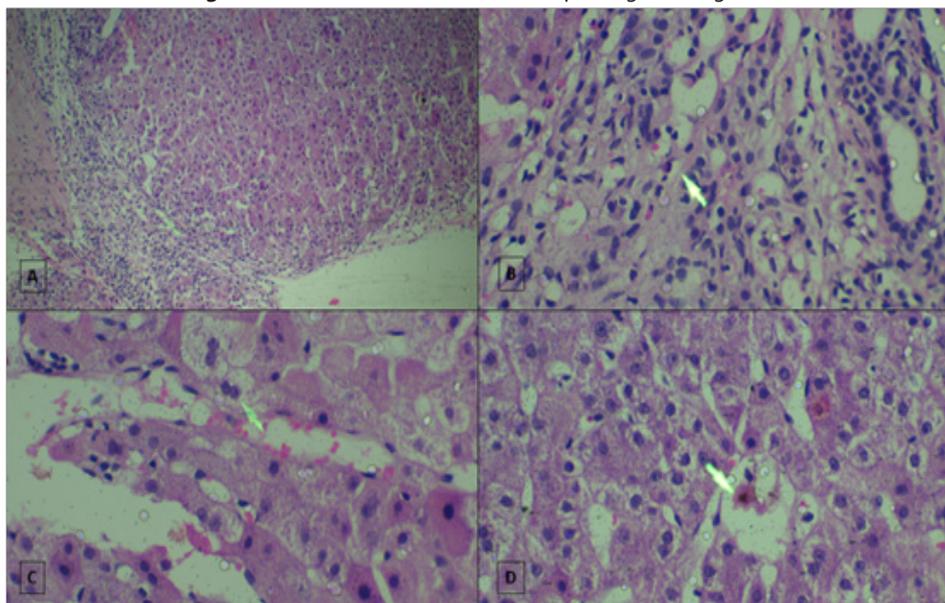
	22/12/23	01/01/24	05/01/24	13/01/24	17/01/24	16/02/24	14/06/24
ALT/AST	1820/1620	619/158	389/196	170/205	192/247	83/42	15/22
Albumina		2,5	2,2			4,0	
BT/BD	7,0/5,1	8,01/6,27	8,66/6,94	3,33/2,6	3,39/2,43	2,0/0,9	1,02/0,26
GGT/FAL	153/180	584/147	508/217	427/243	556/304	161/110	32/68
INR		2,33	2,0	1,42	1,35	1,1	1,0

Legenda - ALT: Alanina aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase; BT: Bilirrubinas totais; BD: Bilirrubina direta; GGT: Gama glutamil transferase; FAL: Fosfatase alcalina; INR: Razão Normalizada Internacional.  
 Fonte: Os autores. UFTM (2024).

A biópsia hepática foi realizada após uso de vitamina K parenteral por três dias e logo que o INR (Razão Normalizada Internacional) chegou a 1,42. A análise revelou hepatite aguda portal e periportal, com evidência de colestase canalicular. O as-

pecto histológico foi sugestivo de um mecanismo de dano hepático imunomediado, possivelmente relacionado a um processo de hipersensibilidade induzido por drogas ou substâncias exógenas (Figura 1).

**Figura 1.** Resultado do exame anatomopatológico do fígado



Fonte: Unidade de Análises Clínicas e Anatomia Patológica. Hospital de Clínicas - UFTM (2024).

Na imagem superior esquerda (A) é possível identificar a necrose dos hepatócitos (HE 100X). À direita (B) podemos ver o infiltrado linfoplasmocitário com neutrófilos e eosinófilos periportais (HE 400X). Na imagem inferior esquerda (C), e apontado na seta, podemos ver hepatócitos balonizados e binucleados (HE 400X). À direita (D), apontado na seta, canalículo biliar dilatado e macrófago (Kupffer) fagocitando bile (HE 400X).

Imediatamente após a biópsia hepática, foi iniciado o uso empírico de Prednisona 40 mg ao dia e Azatioprina 50 mg ao dia. O corticoide foi lentamente retirado em um período de seis meses, sendo posteriormente suspenso o imunossupressor.

#### 4. Discussão

É indiscutível que as substâncias presentes no

chá de Ayahuasca desencadeiam repercussões significativas no organismo. No entanto, os danos hepáticos associados ao seu uso são pouco descritos na literatura científica. Em geral, os estudos tendem a focar nos efeitos psicológicos do uso do chá, enquanto a toxicidade hepática é sub explorada. Apesar da alta prevalência e do consumo indiscriminado de ervas na América Latina, o mecanismo exato de hepatotoxicidade e dos efeitos

adversos não é totalmente esclarecido<sup>14</sup>.

O caso apresentado foi intensamente investigado para outras substâncias ou gatilhos infecciosos e/ou ambientais que pudessem ter desencadeado a lesão hepática descrita, restando apenas o chá de Ayahuasca como provável fator desencadeante. Para uma melhor compreensão do impacto do uso da Ayahuasca, sabe-se que a DMT tem efeitos comparáveis aos da dietilamida de ácido lisérgico (LSD). O início dos sintomas ocorre entre 30 a 60 minutos após a administração com duração total de aproximadamente 240 minutos. Os efeitos psicológicos incluem alucinações, alterações na percepção visual, mudanças de personalidade e cognição. Entre os sintomas físicos agudos, encontram-se náuseas, vômitos e diarreia, provavelmente associados ao aumento da serotonina no trato gastrointestinal, além de elevação da pressão arterial e frequência cardíaca, devido ao aumento das catecolaminas, como a norepinefrina. Os níveis hormonais também são afetados, com aumentos observados nos níveis de cortisol, hormônio do crescimento e prolactina<sup>15</sup>.

No caso apresentado não foram investigados sintomas psicológicos relacionados à Ayahuasca, tendo em vista que não eram o foco da internação da paciente. Entretanto os sintomas físicos que a levaram a procurar por atendimento médico incluíram náuseas e vômitos, seguidos por perda do apetite e icterícia, sugerindo a ação serotoninérgica da erva, acompanhada pelo efeito hepatotóxico. Há relatos em fontes não científicas que sugerem a ocorrência de reações adversas mais significativas associadas ao uso da Ayahuasca. Porém, esses relatos carecem de evidências forenses conclusivas, como achados de autópsia ou análises detalhadas da composição química do material ingerido<sup>15</sup>.

Em relação à neurotoxicidade, informações robustas foram descritas. O estudo de Simião *et al.* apresentou evidências de citotoxicidade *in vitro* em células neuronais dopaminérgicas, demonstrando que o efeito é dose-dependente. Esses efeitos ocorreram em concentrações de compostos químicos mais elevadas do que as normalmente encontradas no chá de Ayahuasca utilizado em comunidades religiosas<sup>16</sup>. Outros estudos relataram uma diminuição dos níveis intracelulares de ATP e do potencial de membrana mitocondrial, além de depleção de glutatona celular e nucleotídeos de adenina, com aumento dos níveis de glutatona reduzida e espécies reativas de oxigênio<sup>17</sup>. Tal informação vem de encontro com a hepatotoxicidade de outros herbáceos utilizados na América Latina, em que se observa interação com as diferentes isoformas do citocromo P-450, atividades inflamatórias e oxidativas<sup>14</sup>.

Vários medicamentos, tanto de prescrição quanto de venda livre, produtos herbais ou toxinas podem causar hepatotoxicidade por meio de uma variedade de mecanismos. Um alto índice de suspeita é frequentemente necessário para estabelecer o diagnóstico rapidamente<sup>7</sup>. O presente relato mostra uma mulher jovem com quadro de hepatite aguda que evoluiu inicialmente com alargamento preocupante do INR, cuja etiologia pode ser imputada à interação da Ayahuasca

com as diferentes isoformas do citocromo P-450, com a redução dos níveis intracelulares de ATP e do potencial de membrana mitocondrial, além de aumento das espécies reativas de oxigênio.

A DILI é responsável por aproximadamente 10 por cento de todos os casos de hepatite aguda<sup>18</sup>, é causa de icterícia aguda em 50 por cento dos pacientes que apresentam nova icterícia e é responsável por até metade dos casos de insuficiência hepática aguda nos países ocidentais<sup>19</sup>. O período latente entre a exposição ao medicamento e a reação de sensibilidade são altamente variáveis<sup>20</sup>. Os pacientes geralmente apresentam níveis elevados de gamaglobulinas, anticorpos antinucleares e/ou anticorpos antimúsculo liso<sup>21</sup>. Pode ser difícil diferenciar DI-AIH da hepatite autoimune clássica. No entanto, é imperativo distinguir DI-AIH da DILI idiossincrática porque DI-AIH responde à terapia com corticosteroides. Além disso, uma vez resolvida, não há recidiva após a retirada do tratamento. Essa característica ajuda a diferenciá-la da AIH clássica<sup>13</sup>.

O caso apresentado evoluiu de forma arrastada, sem melhor significativa até a introdução do corticoide. A biópsia hepática sugeriu que o dano fosse imunomediado, com presença de infiltrado linfoplasmocitário moderado, estendendo-se para as placas limitantes dos lóbulos hepáticos. Sendo assim o quadro foi classificado como provável DI-AIH ou hepatite autoimune desencadeada pela Ayahuasca. Posteriormente à análise da resposta à terapêutica, foi reclassificado como DI-AIH. Importante salientar que o estudo de Mello *et al.*, o qual avaliou o soro de 22 voluntários que consumiram Ayahuasca duas vezes por mês ou mais durante pelo menos um ano, não identificou alterações significativas em parâmetros bioquímicos como alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, bilirrubina, creatinina, ureia, lactato desidrogenase, fosfatase alcalina e GGT, contradizendo, assim, a hipótese de dano hepático associado ao consumo da Ayahuasca<sup>17</sup>.

## 5. Conclusão

A literatura apresenta relatos de casos clínicos que abordam os potenciais danos psiquiátricos associados ao consumo de ayahuasca, ressaltando a necessidade de uma melhor compreensão de seus efeitos. Nesse contexto, destaca-se também a importância da psicoeducação para consolidar o conhecimento sobre os riscos potenciais relacionados ao uso da ayahuasca. Apesar dos controles aplicados na preparação do chá durante os rituais, a literatura ainda descreve diversos efeitos significativos na saúde dos indivíduos que fazem uso dessa substância.

Nos meios acadêmicos e científicos os benefícios terapêuticos e riscos toxicológicos da planta ayahuasca é ambíguo e discutível. Os limites da avaliação incluem o número de estudos insuficientes que tratam da análise das concentrações de componentes individuais no organismo após a ingestão da decocção de ayahuasca com sua correlação subsequente com os efeitos da planta e a investigação completa de altera-

ções patológicas em tecidos e órgãos em casos de uso prolongado de ayahuasca, como é

o caso do relato de caso trazido no presente trabalho.

### Referências

1. Brito-da-Costa AM, Dias-da-Silva D, Gomes NGM, Dinis-Oliveira RJ, Madureira-Carvalho Á. Toxicocinética e Toxicodinâmica dos Alcaloides da Ayahuasca N,N-Dimetiltriptamina (DMT), Harmina, Harmalina e Tetraidroharmina: Impacto Clínico e Forense. *Farmacêutica*. 2020; 13(11):334. doi.org/10.3390/ph13110334.
2. dos Santos RG, Strassman R. Ayahuasca and psychosis. In: dos Santos RG, editors. *The ethnopharmacology of ayahuasca*. Kerala, Índia: Publisher: Transworld Research Network. 2011: p. 97-99 ISBN: 978-81-7895-526-1.
3. dos Santos RG, Bouso JC, Hallak JEC. Intoxicación por ayahuasca. *Medicina Clínica*. 2017 Nov;149(10):461-2. doi:10.1016/j.medcli.2017.04.032.
4. Durante Í, dos Santos RG, Bouso JC, Hallak JE. Risk assessment of ayahuasca use in a religious context: self-reported risk factors and adverse effects. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2021 Aug;43(4):362-9. doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0913.
5. Palma-Álvarez RF, Grau-López L, Ros-Cucurull E, et al. Psychosis induced by abuse of ayahuasca: a case report. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*. 2021;50(1):43-46. doi:10.1016/j.rcp.2019.10.005.
6. Bouso JC, Andión Ó, Sarris JJ, Scheidegger M, Tófoli LF, Opaleye ES, et al. Adverse effects of ayahuasca: Results from the Global Ayahuasca Survey. *Robinson J*, editor. *PLOS Global Public Health*. 2022 Nov 16;2(11):e0000438. doi.org/10.1371/journal.pgph.0000438.
7. Fontana RJ, Liou I, Reuben A, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology*. 2023;77(3):1036-1065. doi:10.1002/hep.32689.
8. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):264-273. doi:10.1056/NEJMr1816149.
9. Gunawan BK, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis*. 2007;11(3):459-v. doi:10.1016/j.cld.2007.06.001.
10. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993;18(4):998-1005. doi:10.1002/hep.1840180435.
11. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J. Incidence and Prevalence of Primary Biliary Cirrhosis, Primary Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Hepatitis in a Norwegian Population. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1998 Jan;33(1):99-103.
12. Werner M, Hanne Prytz, Ohlsson B, Sven Almér, Einar Björnsson, Bergquist A, et al. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: A nationwide study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2008 Jan 1;43(10):1232-40.
13. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-Induced Liver Injury. *Mayo Clinic Proceedings [Internet]*. 2014 Jan;89(1):95-106. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619613009312>.
14. López-Gil S, Nuño-Lámbardi N, Chávez-Tapia N, Uribe M, Barbero-Becerra VJ. Liver toxicity mechanisms of herbs commonly used in Latin America. *Drug Metabolism Reviews*. 2017 Jul 3;49(3):338-56.
15. Nižnanský L, Nižnanská Ž, Kuruc R, Szórádová A, Šikuta J, Zummerová A. Ayahuasca como decoção aplicada ao ser humano: métodos analíticos, farmacologia e potenciais efeitos tóxicos. *Revista de Medicina Clínica*. 2022; 11(4):1147. doi.org/10.3390/jcm11041147.
16. Simão AY, Gonçalves J, Gradillas A, García A, Restolho J, Fernández N, Rodilla JM, Barroso M, Duarte AP, Cristóvão AC, et al. Avaliação da citotoxicidade de bebidas de Ayahuasca. *Moléculas*. 2020; 25(23):5594. doi.org/10.3390/molecules25235594.
17. Mello SM, Soubhia PC, Silveira G, Corrêa-Neto NF, Lana-ro R, Costa JL, et al. Effect of Ritualistic Consumption of Ayahuasca on Hepatic Function in Chronic Users. *Journal of Psychoactive Drugs*. 2018 Dec 22;51(1):3-11. doi.org/10.1080/02791072.2018.1557355.
18. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis*. 2000;4(1):73-vi. doi:10.1016/s1089-3261(05)70097-0.
19. Reuben A, Koch DG, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010;52(6):2065-2076. doi:10.1002/hep.23937.
20. Uetrecht J. Immunoallergic drug-induced liver injury in humans. *Semin Liver Dis*. 2009;29(4):383-392. doi:10.1055/s-0029-1240007.
21. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology*. 2010;51(6):2040-2048. doi:10.1002/hep.23588.

# Hérnia Ventral com Cisto Hepático Gigante: Relato de Caso

Nicole Mansour Barroso<sup>1</sup>, Natália Corbetta Sánchez<sup>1</sup>, Letícia Silva Flôr dos Santos<sup>1</sup>, João Vitor Fazzio de Andrade Cordeiro<sup>1</sup>, Amanda Priscila de Carvalho Almeida<sup>1</sup>, Rodrigo Felipe Ramos<sup>1,2</sup>

## Resumo

**Introdução:** As hérnias incisionais respondem por 15% a 20% de todas as hérnias da parede abdominal, persistindo como uma das principais complicações de cirurgias abdominais, além de um desafio para manejá-la, principalmente em casos de perda de domicílio. Neste contexto, surge a necessidade de técnicas expansivas, como o Pneumoperitônio Progressivo Pré-operatório (PPP), para evitar complicações pelo aumento abrupto da pressão intra-abdominal. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente portadora de hérnia incisional com perda de domicílio, decorrente de laparotomia exploradora prévia, relacionada a presença de um cisto hepático gigante. **Método:** Para este estudo, foi realizada a revisão do prontuário, registro fotográfico e de exames de imagem aos quais a paciente foi submetida e revisão da literatura em bancos de dados eletrônicos (Google Acadêmico, SciELO, LILACS, MEDLINE). **Considerações finais:** O caso abordado nos dá a oportunidade de debater técnicas relacionadas ao reparo de hérnias com apresentação atípica, buscando entender o melhor custo-benefício em cada apresentação. Vale destacar a importância de um cuidado multidisciplinar para o sucesso terapêutico e melhoria da qualidade de vida para a paciente.

**Palavras-chave:** hérnia Incisional, pneumoperitônio artificial, laparotomia.

## Ventral Hernia with Giant Hepatic Cyst: Case Report

### Abstract

**Background:** Incisional hernias account for 15% to 20% of all abdominal wall hernias and remain a major complication of abdominal surgeries, presenting a challenge in their management, particularly in cases with loss of domain. In this context, the need for expansive techniques, such as Preoperative Progressive Pneumoperitoneum (PPP), arises to avoid complications due to abrupt increases in intra-abdominal pressure. **Objective:** To report the case of a patient with an incisional hernia and loss of domain resulting from a previous exploratory laparotomy related to the presence of a giant hepatic cyst. **Method:** For this study, a review of the medical record, photographic documentation, and imaging exams to which the patient was subjected were performed, along with a literature review in electronic databases (Google Scholar, SciELO, LILACS, MEDLINE). **Final Considerations:** The case discussed provides us with the opportunity to debate techniques related to the repair of hernias with atypical presentations, aiming to understand the best cost-benefit ratio for each case. It's important to highlight the significance of a multidisciplinary approach for therapeutic success and improvement in the patient's quality of life.

**Keywords:** incisional hernia, pneumoperitoneum, artificial, laparotomy.

### Correspondência

Nicole Mansour Barroso  
Rua Mariz e Barros, 1120  
20270-002 - Rio de Janeiro/RJ - Brasil  
E-mail: nicolembarroso@edu.unirio.br

<sup>1</sup>Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). <sup>2</sup>Professor do Departamento de Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG).

## 1. Introdução

Com base nas estatísticas americanas, as hérnias incisionais respondem por 15% a 20% de todas as hérnias de parede abdominal<sup>1</sup>, e persistem como uma das principais complicações de cirurgias abdominais<sup>2</sup>. Seu desenvolvimento é resultado de tensão excessiva e cicatrização inadequada de uma incisão prévia, que em geral se associa a infecção do local cirúrgico<sup>3</sup>. Korenkov et al. as define como “qualquer falha da parede abdominal, com ou sem protuberância, na região de uma cicatriz operatória, perceptível ou palpável por exame físico ou radiológico”<sup>4</sup>. Apesar da etiologia não ser completamente entendida, elas são ocasionadas principalmente pela deiscência músculo aponeurótica, permitindo que as vísceras abdominais invadam o tecido celular subcutâneo, de forma permanente ou não<sup>4</sup>.

Os fatores associados ao desenvolvimento de uma hérnia incisional possuem aspectos relacionados ao paciente, à técnica e às condições operatórias<sup>4</sup>. Diversos agentes já foram identificados, dos quais o tipo de incisão<sup>2,3,5,6</sup>, técnica de sutura<sup>2,5</sup>, infecção da ferida<sup>5,6</sup>, obesidade<sup>1,2,5,7</sup>, aneurisma abdominal<sup>2,5</sup>, sexo<sup>2,5</sup> e idade<sup>1,2,5</sup> são os mais frequentemente descritos. A identificação dessas condições na avaliação pré-operatória torna-se necessária, a fim de eliminar ou diminuir o seu efeito no tratamento cirúrgico, evitando recorrência da hérnia<sup>3</sup>.

O manejo das hérnias incisionais é desafiador, principalmente em situações em que há perda de domicílio das vísceras abdominais. A perda de domicílio, primeiramente descrita por Koonts<sup>8</sup>, em 1958, e posteriormente por diversos autores, retrata a condição clínica em que uma porção do conteúdo abdominal permanece de forma constante no saco herniário, comportando-se como uma segunda cavidade abdominal<sup>9,10</sup>. O retorno das vísceras ocas à cavidade abdominal pode resultar em complicações respiratórias graves pelo aumento abrupto da pressão intra-abdominal. Neste contexto, técnicas como a de Pneumoperitônio Progressivo Pré-operatório (PPP) e a terapia com toxina botulínica têm como objetivo reduzir as taxas de morbimortalidade e evitar a complicação mais preocupante nessas cirurgias: a síndrome compartimental abdominal<sup>11</sup>.

Além da presença de hérnia incisional, a paciente apresentava uma formação cística em lobo esquerdo identificada por tomografia computadorizada. Os cistos hepáticos, em 50% dos casos, são únicos e são uma descoberta relativamente comum em adultos, em geral são achados radiológicos assintomáticos<sup>12</sup>, podendo ser encontrados em até 4% da população geral, com incidência de 4:1 em mulheres, sendo maior em idosos<sup>12</sup>. Embora a maioria dos pacientes tenha um curso benigno e assintomático, alguns sofrem complicações graves, como infecção intracística, hemorragia e até ruptura, ou sintomas causados por compressão severa dos tecidos e órgãos circundantes<sup>13</sup>. Atualmente, a técnica do destelhamento (unroofing) tem sido a mais aceita para o tratamento cirúrgico dos cistos hepáticos simples<sup>14</sup>.

O presente estudo apresentará o caso de uma

paciente admitida na Clínica Cirúrgica B do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) para correção de uma hérnia incisional com perda de domicílio, que representava um desafio pelo tamanho da hérnia e pelas comorbidades da paciente, e que, no entanto, não necessitou de técnicas expansivas no pré-operatório devido ao achado do cisto hepático volumoso.

## 2. Objetivo

Relatar o caso de uma paciente portadora de hérnia incisional com perda de domicílio, decorrente de laparotomia exploradora prévia, relacionada a presença de um cisto hepático gigante.

## 3. Métodos

Para este estudo, foi realizada a revisão do prontuário, registro fotográfico e de exames de imagem aos quais a paciente foi submetida e revisão da literatura em bancos de dados eletrônicos (Google Acadêmico, SciELO, LILACS, MEDLINE).

O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), conforme a resolução 466 de 2012 de Diretrizes e Normas Regulamentadoras da Pesquisa com Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde (CAEE: 68180323.1.0000.5258).

## 4. Relato de Caso

### 4.1. Anamnese e exame físico

Paciente J.R.P., sexo feminino, 71 anos, aposentada, procedente do Rio de Janeiro, foi admitida no HUGG devido a hérnia incisional gigante com perda de domicílio associada a um cisto hepático gigante no lobo esquerdo. A paciente apresentava como comorbidades prévias: hipertensão controlada, obesidade (IMC 35,5 kg/m<sup>2</sup>), DPOC grau I e era ex-tabagista.

A paciente relatou um histórico de abaulamento em região hipogástrica iniciado há 7 anos após uma laparotomia exploradora com incisão mediana transumbilical por apendicite complicada. Durante esta mesma internação, a paciente evoluiu, no 3º dia de pós-operatório, com deiscência de sutura e consequente evisceração contida. No 7º dia de pós-operatório a mesma recebeu alta e desde então referiu aumento progressivo e indolor do volume abdominal.

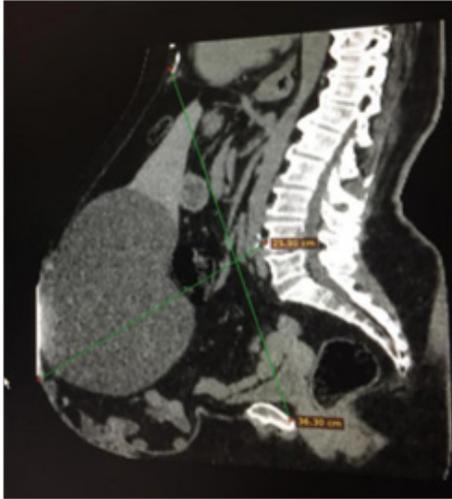
### 4.2. Exames complementares

Foi realizado o estudo radiológico da paciente através de uma Tomografia Computadorizada de abdome sem contraste, com cortes sagitais (Figura 1) e axiais (Figuras 2 e 3), que permitiu avaliar a musculatura abdominal, calcular os volumes do saco herniário (VSH) e da cavidade abdominal (VCA), além da relação VSH/VCA.

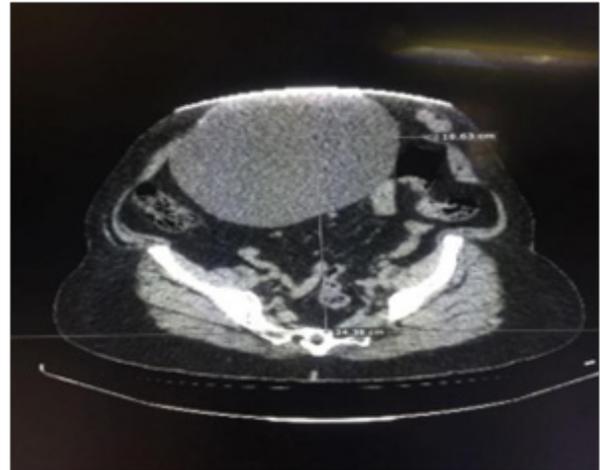
O exame também identificou um cisto hepático de 21,4 cm, que ocupava parte da cavidade e do saco herniário. Embora a relação VSH/VCA fosse de 22,5%, não foram necessárias medidas de expansão abdominal, pois o volume do cisto era maior que o do saco herniário. Após o esvaziamento do cisto, a cavidade comportaria as alças herniadas sem aumento significativo

da pressão intra-abdominal ou complicações clínicas graves.

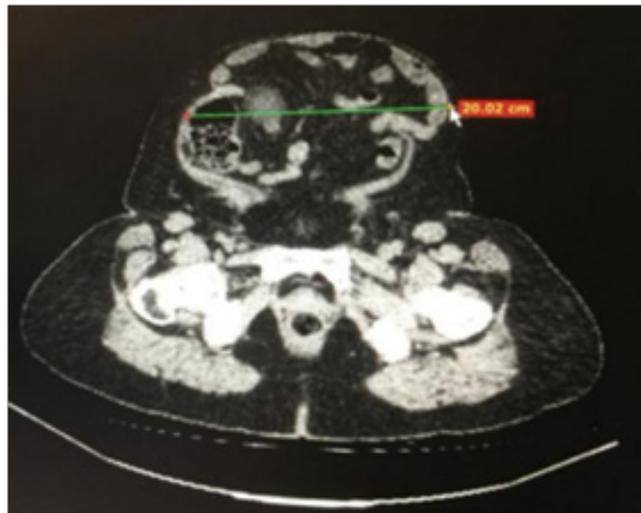
**Figura 1.** Cavidade abdominal, saco herniário e cisto (TC corte sagital)



**Figura 2.** Cavidade abdominal e cisto hepático (TC corte axial)



**Figura 3.** Saco herniário (TC corte axial)



#### 4.3. Conduta e acompanhamento

O plano terapêutico foi uma abordagem multidisciplinar, incluindo dieta hipocalórica, fisioterapia respiratória e exercícios funcionais para otimização do estado geral, medidas fundamentais para o sucesso terapêutico da cirurgia. Além disso, foi esclarecido à paciente, junto com a equipe de psicólogos, que o objetivo do procedimento não seria prioritariamente estético, mas sim objetivando melhora da qualidade de vida e funcionalidade.

Após 22 dias de preparo pré-operatório, houve perda ponderal de 3 kg e otimização da função respi-

ratória, sendo realizada a hernioplastia pela técnica de Rives-Stoppa com destelhamento e marsupialização do cisto hepático (Figuras 4, 5 e 6), associada à dermolipectomia não estética e colocação de drenos a vácuo no subcutâneo (Figura 7).

O pós-operatório ocorreu sem intercorrências e a paciente recebeu alta após quatro dias. A paciente permaneceu em acompanhamento ambulatorial por 3 meses até receber alta com orientações de procurar atendimento no serviço da CCB em caso de retorno de sintomas (Figuras 8 e 9). Até o momento, não houve relato ou queixa de recidiva.

**Figura 4.** Exposição do saco herniário



**Figura 5.** Abertura do saco herniário com apresentação do cisto hepático gigante



**Figura 6.** Fixação da tela



**Figura 7.** Fechamento da parede abdominal com colocação de drenos de cavidade



**Figura 8.** Hérnia incisional com perda de domicílio antes da correção cirúrgica



**Figura 9.** Resultado 15 dias após o reparo domicílio antes da correção cirúrgica



## 5. Discussão

Este caso clínico é raro pela combinação de hérnia incisional com perda de domicílio associada a um cisto hepático gigante, condição pouco comum na literatura. A complexidade reside na interação entre a hérnia e o cisto, e no impacto dessas condições sobre a viabilidade de um reparo seguro e eficaz.

Em geral, os cistos hepáticos são de pequeno tamanho e apresentam poucas repercussões clínicas, sendo frequentemente diagnosticados de maneira incidental durante a realização de exames de imagem. Em sua maioria, cursam de maneira benigna, não sendo necessárias intervenções, apenas controle da lesão cística. No entanto, uma pequena porcentagem desses cistos pode crescer significativamente, levando a complicações e aparecimento de sintomas como desconforto abdominal, náusea e dor. Entre as possíveis complicações estão a hemorragia espontânea, infecção, compressão de estruturas adjacentes, ruptura e obstrução biliar, o que justifica a abordagem cirúrgica da lesão em questão.

Normalmente, em hérnias com perda de domicílio, o retorno das vísceras para a cavidade abdominal pode causar aumento abrupto da pressão intra-abdominal, resultando em complicações hemodinâmicas graves, como síndrome compartimental abdominal<sup>8-10</sup>. Para evitar essas complicações, técnicas como o Pneumoperitônio Progressivo (PPP) são indicadas para expandir gradualmente a cavidade abdominal, preparando o corpo para o retorno das vísceras<sup>8</sup>. No entanto, no presente caso, a presença do cisto hepático proporcionou um efeito compensatório. O volume do cisto era maior que o do saco herniário, o que eliminou a necessidade do PPP.

A redução ponderal e a otimização respiratória pré-operatória também foram fatores cruciais para o sucesso do tratamento<sup>7</sup>. A perda de peso reduz a pressão abdominal e melhora a cicatrização, enquanto o treinamento respiratório minimiza o risco de complicações cardiorrespiratórias, como atelectasias<sup>5</sup>. Esses cuidados são fundamentais para reduzir as taxas de recidiva, que em hérnias incisionais complexas podem chegar a 46% quando não há preparo adequado<sup>9</sup>.

Este relato reforça a importância da avaliação individualizada e da adoção de estratégias personalizadas para o tratamento de hérnias complexas, destacando o impacto de medidas pré-operatórias como a perda de peso e o preparo respiratório, que neste caso auxiliaram no desfecho clínico satisfatório da paciente.

Este relato reforça a importância da avaliação individualizada e da adoção de estratégias personalizadas para o tratamento de hérnias complexas, destacando o impacto de medidas pré-operatórias como a perda de peso e o preparo respiratório, que neste caso auxiliaram no desfecho clínico satisfatório da paciente.

## 6. Considerações Finais

O caso abordado nos dá a oportunidade de debater técnicas relacionadas ao reparo de hérnias com apresentação atípica, buscando entender o melhor custo-benefício em cada apresentação. Além disso, destaca-se a importância de um cuidado multidisciplinar e de um preparo pré-cirúrgico individualizado e adequado para o sucesso terapêutico e melhoria da qualidade de vida do paciente.

## Referências

- Ramos FZ, Signore FL, Ribas-Filho JM, Thiele ES, Dobrowolski S, Salles Jr GS, et al. Perfil epidemiológico de pacientes com hérnia incisional. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2007 Dec;20(4):230-3.
- Santora TA, Roslyn JJ. Incisional Hernia. *Surg Clin North Am*. 1993 Jun;73(3):557-70.
- Vidović D, Jurišić D, Franjić BD, Glavan E, Ledinsky M, Bekavac-Bešlin M. Factors affecting recurrence after incisional hernia repair. *Hernia*. 2006 May;10(4):322-5.
- Muysoms FE, Miserez M, Berrevoet F, Campanelli G, Champault GG, Chelala E, et al. Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. *Hernia*. 2009 Aug;13(4):407-14.
- Burger JWA, Lange JF, Halm JA, Kleinrensink GJ, Jeekel H. Incisional Hernia: Early Complication of Abdominal Surgery. *World J Surg*. 2005 Nov;29(12):1608-13.
- Kingsnorth A, LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional. *Lancet*. 2003 Nov;362(9395):1561-71.
- Nieto E, Ponz C, Ananin S, Vazquez E. Obesity as a risk factor for complications and recurrences after ventral hernia repair. *Int J Abdom Wall Hernia Surg*. 2020;3(1):1.
- Koontz AR. Hernias That Have Forfeited the Right Of Domicile: Use of Pneumoperitoneum as an Aid in Their Operative Cure. *Southern Medical Journal*. 1958 Feb;51(2):165-8.
- Tanaka EY, Yoo JH, Rodrigues AJ, Utiyama EM, Birolini D, Rasslan S. A computerized tomography scan method for calculating the hernia sac and abdominal cavity volume in complex large incisional hernia with loss of domain. *Hernia*. 2009 Sep;14(1):63-9.
- Tanaka EY. Análise de fatores preditivos de ressecção visceral no tratamento operatório de doentes portadores de hérnia incisional gigante com perda de domicílio submetidos a pneumoperitônio progressivo pré-operatório [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2015.
- J. Bueno-Lledó, Torregrosa A, Ballester N, O. Carreño, Carbonell F, Pastor PG, et al. Preoperative progressive pneumoperitoneum and botulinum toxin type A in patients with large incisional hernia. *Hernia*. 2017 Jan;21(2):233-43.
- Melo RRMG, Junior EA, Vieira ACR, Santos JC, Santos PRL, Silva MLM, et al. Destelhamento cirúrgico de cisto hepático simples - um relato de caso. In: Congresso Paulista de Cirurgia, 27ª Assembleia Cirúrgica do CBCSP [Internet]; 2018 Ago 31-Set 01; São Paulo, SP. Disponível em: <https://sistemaparaevento.com.br/evento/cbcsp2018/trabalhos-aprovados/naintegra/6982>.
- Xu WP, Wang XH, Wu SP, Shi PM, Yuan ZL, Guo YB, et al. The prevalence and associated factors of simple hepatic cysts in Shanghai: a population-based cross-sectional study. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Jan;134(10):1248-50.
- Zanlochi AGS, Ribeiro CCF, Elias CPF, Rolim CH, Alencar GS, Terasono GT, et al. Tratamento Videolaparoscópico do Fígado Policístico. *Revista Brasileira de Videocirurgia*. 2005;3(3):164-7.

# Influência da Suplementação por Ômega 3 e Vitamina B12 no Sistema Nervoso Central

Manuela Ribeiro de Queiroz<sup>1</sup>, Elise Garrido Cambra de Freitas<sup>1</sup>, Júlia Leite Maurício<sup>1</sup>, Luana Violeta Rodrigues de Matos<sup>1</sup>, Maria Eduarda Aquino Gil de Freitas<sup>1</sup>, Sofia Alves Rebouças Tomé Praciano<sup>1</sup>, Kleber Prado Liberal Rodrigues<sup>2</sup>, Quelly Christina França Alves Schiave<sup>2</sup>

## Resumo

**Introdução:** A suplementação alimentar é realizada por meio de substâncias que complementam a dieta em casos de insuficiência ou ausência de nutrientes necessários e importantes para o bom funcionamento do organismo. Quando isso não ocorre por deficiência de alguns nutrientes, é necessário complementar a dosagem dessas substâncias, promovendo correção de deficiências nutricionais, para melhoria da performance física e na promoção da saúde e do bem-estar geral. **Objetivo:** esse estudo avaliou a influência do ômega 3 e vitamina B12, como suplementação alimentar no sistema nervoso central e em suas estruturas anatômicas, com o propósito de investigar seus efeitos sobre a saúde cerebral, uma vez que há uma relação entre a ingestão desses suplementos e o funcionamento de diversas estruturas anatômicas desse sistema. **Metodologia:** Esse artigo se caracteriza por ser uma pesquisa bibliográfica descritiva, de caráter inventariante, onde foram utilizadas produções científicas com compilação de artigos obtidos nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Scholar publicados entre os anos de 2003 a 2023. Foram utilizadas 15 referências nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa. **Resultados e discussão:** Notadamente, compreender os efeitos específicos do Ômega 3 e da Vitamina B12 a nível do Sistema Nervoso Central, é de extrema importância, onde foi verificado que o Ômega 3 melhora o desenvolvimento cerebral do recém-nascido, aumenta a defesa imunológica do sistema nervoso e previne quadros de demência. E a vitamina B12 melhora a eficácia do impulso nervoso, previne a degeneração de neurônios e quadros de depressão. **Conclusão:** É possível verificar com os achados na literatura, que a suplementação alimentar com destaque para o ômega 3 e vitamina B12, é relevante para desenvolvimento cognitivo estrutural e saúde cerebral do indivíduo.

**Palavras-chave:** suplementação alimentar, sistema nervoso central, ômega 3, vitamina B12.

## Food supplementation and its influence on the central nervous system

### Abstract

**Introduction:** Food supplementation is carried out using substances that complement the diet in cases of insufficiency or absence of necessary and important nutrients for the proper functioning of the body. When this does not occur due to a deficiency of some nutrients, it is necessary to supplement the dosage of these substances, promoting correction of nutritional deficiencies, to improve physical

### Correspondência

Quelly Christina França Alves Schiave  
Rua Raimundo Nonato de Castro, 773/  
1302A - Ponta Negra  
69037-042 - Manaus/AM - Brasil  
E-mail: quellyschiave@ufam.edu.br

<sup>1</sup>Discente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas - UFAM. <sup>2</sup>Docente do Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Amazonas - UFAM.

performance and promote health and general well being. **Objective:** This study evaluated the influence of omega 3 and vitamin B12, as dietary supplements, on the central nervous system and its anatomical structures, with the purpose of investigating their effects on brain health, since there is a relationship between the intake of these supplements and the functioning of various anatomical structures of this system. **Methodology:** This article is characterized by being descriptive bibliographic research, of an inventory nature, where scientific productions were used with a compilation of articles obtained from the Pubmed, Scielo and Google Scholar databases published between the years 2003 and 2023. 11 references were used in Portuguese, Spanish and English. **Results and discussion:** Notably, understanding the specific effects of Omega 3 and Vitamin B12 at the level of the Central Nervous System is extremely important, where it was found that Omega 3 improves the brain development of the newborn, increases the immune defense of the nervous system and prevents dementia. And vitamin B12 improves the effectiveness of nerve impulses, prevents the degeneration of neurons and depression. **Conclusion:** It is possible to verify with the findings in the literature that dietary supplementation, with emphasis on omega 3 and vitamin B12, is relevant for the individual's structural cognitive development and brain health. **Keywords:** food supplementation, central nervous system, ômega 3, B12 vitamin.

## 1. Introdução

A suplementação alimentar é caracterizada pela administração de suplementos os quais possuem a finalidade de fornecer nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, para o bom funcionamento do organismo, que, em casos de má alimentação e/ou desnutrição, esse bom funcionamento não ocorre, necessitando complementar a dose necessária dessas substâncias. Os benefícios da prática de administração de suplementos, consistem na correção de deficiências nutricionais, na melhoria da performance física e na promoção da saúde e do bem-estar geral do indivíduo<sup>1</sup>.

Inicialmente, é pertinente destacar o impacto da suplementação alimentar no sistema nervoso central, com abordagem na anatomia neurológica. Nesse contexto, evidencia-se que o Sistema Nervoso Central se divide em Encéfalo e Medula Espinal, seguido das subdivisões do encéfalo em Cérebro (Diencefalo e Telencefalo), Tronco Encefálico (Mesencefalo, Ponte e Bulbo) e Cerebelo. Desse modo, o uso de suplementos, impacta na funcionalidade dessas estruturas anatômicas desse sistema nervoso<sup>2</sup>.

Nessa temática, é possível aprofundar-se em primeiro plano, na suplementação de Ômega 3, o qual é um ácido graxo que, além de ser responsável pela regulação do colesterol e ação anti-inflamatória, atua na composição do córtex cerebral. Essa estrutura é encarregada pela capacidade de pensamento, atividades motoras, informações sensitivas, equilíbrio e associações, e está localizada na parte mais externa do cérebro. O córtex cerebral é constituído, em maioria, por lipídeos, sendo o ômega 3 um ácido graxo constituinte essencial responsável pela composição da massa cinzenta do córtex e pelo desenvolvimento do sistema nervoso, principalmente o central<sup>3</sup>.

Em segundo plano, ocorre o debate acerca da suplementação da vitamina B12 para o bom funcionamento do sistema nervoso central. A vitamina B12 está relacionada a formação da bainha de mielina dos neurônios, o que favorece a transmissão de impulsos nervosos, visto que atua na formação da noradrenalina, um neurotransmissor envolvido na ativação do sistema nervoso autônomo simpático. Os neurônios noradrenérgicos são projetados para o hipotálamo (elo integrador entre os sistemas endócrino e nervoso), sistema límbico (conjunto de estruturas cerebrais interconectadas que processam emoções, comportamentos e memória) e córtex cerebral<sup>4</sup>.

Sobre essa perspectiva, fica evidente a importância do estudo da influência do Ômega 3 e vitamina B12 no sistema nervoso central, pois a ação desses suplementos irão influenciar no funcionamento desse sistema nervoso tão importante para ao corpo humano, pois através dele, ocorre o controle das nossas funções voluntárias, como andar, falar e funções involuntárias como respiração, digestão e até mesmo nossos pensamentos e emoções, uma vez que o ômega 3 e vitamina B12 age diretamente nas estruturas anatômicas responsáveis por essas funções. Além disso, compreender a ação desses suplementos, faz com que os profissionais

de saúde, principalmente os médicos, prescrevam aos seus pacientes com a finalidade de melhorar o funcionamento cerebral, emocional, evitando assim, o surgimento de enfermidades oriundas pela ausência desses suplementos.

Com isso, este artigo tem como objetivo analisar a forma como a suplementação alimentar age no sistema nervoso, associando a ingestão desses nutrientes às funções de algumas estruturas anatômicas desse sistema. Além disso, busca-se entender os efeitos do Ômega 3 no desenvolvimento cerebral desde a gestação e ao desenvolvimento visual, além de sua atuação no processo de envelhecimento. Ademais, objetiva-se tornar compreendido o processo pelo qual a vitamina B12 perpassa até a realização da manutenção da mielina neuronal e o seu papel no sistema límbico.

## 2. Metodologia

Esse artigo se caracteriza por ser uma pesquisa bibliográfica descritiva, de caráter inventariante, com o objetivo de identificar produções científicas com compilação de artigos obtidos nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Scholar publicados entre os anos de 2003 a 2023. O objetivo do estudo é responder a seguinte pergunta norteadora: "Quais são os efeitos da suplementação alimentar de Ômega 3 e Vitamina B12 no Sistema Nervoso Central?" Por conseguinte, os aspectos da suplementação alimentar que foram abordados neste trabalho foram: a ação do Ômega 3 e da Vitamina B12 no organismo humano, suas funções como agentes atuantes no sistema nervoso central (SNC) e quais estruturas desse sistema que estão envolvidas na atuação de ambos os suplementos. Os descritores utilizados para busca dos artigos foram: "Suplementação alimentar", "sistema nervoso", "ácido graxo Ômega 3", "Vitamina B12", "nutrientes" e "SNC". Foram utilizadas 15 referências nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa. Os critérios de inclusão foram artigos de revisão, estudos observacionais e relatos de casos seguindo o período de publicação estimado, além da relevância e temática compatíveis com o objetivo do estudo. E os critérios de exclusão foram: trabalhos que apresentaram informações incompatíveis com o tema estudado, estudos que não contemplavam o período proposto, ausência de descritores e cartas ao editor.

## 3. Desenvolvimento

### 3.1. Ômega 3

O ômega 3 é um ácido graxo, sendo o ácido  $\alpha$ -linolênico (ALA) ácido estearidônico (SDA), ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosapentaenóico (DPA) e ácido docosahexaenoico (DHA), cujos são ácidos graxos essenciais ao nosso organismo, podendo ser adquiridos por meio dos alimentos, uma vez que nosso organismo não os produzem, e o cérebro, é um tecido principalmente lipídico, e cerca de 15% do peso dessa estrutura anatômica, é composta por DHA, o qual é sintetizado a partir de ALA e é o principal componente da matéria cinzenta cerebral<sup>5</sup>.

Nesse contexto, o ômega 3 torna-se essencial desde o

período gestacional e de lactação, pois o desenvolvimento do sistema nervoso, principalmente do cérebro, com o depósito de DHA no córtex cerebral, ocorre durante o último trimestre da gestação e nos primeiros seis meses de vida, necessitando do fornecimento de DHA pela mãe. O ácido docosahexaenoico (DHA) é fundamental para o desenvolvimento cerebral e visual do recém-nascido, pois o mesmo é componente estrutural dos fosfolípidios das membranas celulares, atribuindo à membrana bastante fluidez, tornando-se importante para o processo morfogênico do sistema nervoso<sup>6</sup>.

No entanto, a baixa concentração desse ácido graxo pode modificar a composição das membranas sinápticas, prejudicando os receptores da membrana neuronal, canais iônicos e enzimáticos. Já a sua maior concentração gera maior capacidade de aprendizado e poder de concentração<sup>5</sup>. Segundo um estudo feito com mulheres grávidas, o consumo de ômega 3 está associado ao aumento do quociente de inteligência verbal (QI), desenvolvimento social e comunicação dos filhos<sup>7</sup>.

Em relação ao envelhecimento, o ômega 3 tem efeitos protetores no cérebro envelhecido e são ligantes endógenos de RXR e PPAR, os quais são fatores de transcrição envolvidos em muitos processos celulares,

como aprendizado e memória, sugerindo um efeito positivo para neurogênese<sup>8</sup>. Em adição, alguns estudos<sup>9</sup> sugerem que essa formação de novos neurônios ocorra especialmente na região do hipocampo, área do cérebro responsável pela memória.

De acordo com a literatura<sup>10</sup>, foi constatado que a ingestão de DHA e de outros ácidos graxos ômega 3 está associada a uma redução na incidência de demência e da doença de Alzheimer. Além de contribuir para manter a integridade das células cerebrais por comporem suas membranas, os ômega 3, principalmente o EPA, são capazes de desviar a produção de eicosanóides (moléculas associadas às respostas inflamatórias) para a produção de derivados com efeitos anti-inflamatórios, reduzindo a neuroinflamação, característica do Alzheimer<sup>11</sup>.

Ademais, diversos trabalhos<sup>12</sup> buscam associar a presença dos ômega 3 com a redução da atividade das enzimas beta e gama secretase, as quais são responsáveis por produzir a beta amiloide, proteína tóxica que contribui para o acúmulo da proteína tau, que por sua vez causa as demências, como a doença de Alzheimer. Por meio da tabela 1, é possível verificar os principais benefícios neurológicos do Ômega 3.

**Tabela 1.** Suplementos e seus principais benefícios neurológicos

	<b>Ômega 3</b>	<b>Vitamina B12</b>
Contribuição	- Desenvolvimento cerebral e do recém-nascido - Fluidez das membranas celulares - Neurogênese - Defesa imunológica do sistema	- Eficácia do impulso nervoso - Síntese de neurotransmissores excitatórios
Prevenção	- Má conformação das membranas celulares - Quadros de demência - Doença de Alzheimer	- Degeneração de neurônios da medula espinal, ou ópticos - Degeneração ou disfunções cognitivas - Quadros de depressão

Fonte: Dados de autoria própria, baseado nos achados da literatura.

### 3.2. Vitamina B12

A vitamina B12, também chamada de cobalamina, pode ser adquirida pela alimentação, principalmente por meio de produtos de origem animal, como leite, carnes e ovos. A falta dessa vitamina, pode ser ocasionada pela ingestão insuficiente ou má absorção da vitamina pelo organismo por distúrbios gastrointestinais, deficiência da transcobalamina II e ausência ou redução do fator intrínseco (glicoproteína produzida pelas células parietais do estômago que permite a absorção de cobalamina no final do intestino delgado). Existem grupos populacionais que têm maior tendência para desenvolver o déficit vitamínico, estes são: idosos, vegetarianos restritos, alcoólatras, pacientes com desnutrição, pacientes que fizeram cirurgia bariátrica, portadores de gastrite atrófica e usuários de medicamentos que impedem a absorção desta vitamina pelo organismo<sup>13</sup>.

O déficit da cobalamina (B12) no organismo, gera diversas doenças neurológicas, pelo fato dessa vitamina atuar na conversão da homocisteína em metionina, que é precursora da S-adenosilmetionina (SAM). Esse mecanismo têm um grande papel no sistema nervoso central, pois a homocisteína (substância atuante na

produção proteica e no sistema nervoso) é excitotóxica, e a S-adenosilmetionina realiza reações de metilação na região cerebral, onde cede radicais metil para manutenção da mielina neuronal (componente essencial para a eficácia na transmissão do impulso nervoso)<sup>13</sup>.

Além disso, a SAM é responsável também pela síntese de noradrenalina, dopamina e serotonina por meio de reações de metilação; o déficit da B12 gera uma queda na produção desses neurotransmissores excitatórios, afetando neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos, os quais possuem vias projetadas para o sistema límbico, núcleos basais, hipotálamo, córtex cerebral, tálamo, septo pelúcido e hipocampo<sup>13</sup>.

Com essa grande influência em mecanismos necessários para o bom funcionamento do sistema nervoso central, a falta da vitamina B12 ocasiona diversas alterações neurológicas como: degeneração subaguda combinada da medula espinal, neuropatia óptica, disfunção cognitiva (que varia de desorientação rápida à demência e psicose), depressão e degeneração cognitiva (cuja severidade e frequência avançam com a idade). Outra consequência do déficit de cobalamina é a anemia perniciosa, que está relacionada à má absorção da vitamina, e altera a função de formação de hemácias

conferida pelo suplemento (B12)<sup>14</sup>.

Conforme os dados apresentados, a literatura diz que 1% dos casos de demência em idosos são decorrentes da deficiência de vitamina B12<sup>14</sup>, e em muitos estudos há a demonstração de que a maioria das pessoas que sofrem com depressão apresentam deficiência da vitamina, e que a sua reposição gera um avanço no tratamento da doença e até diminuição do risco de depressão<sup>15</sup>. Por meio da tabela 1, é possível verificar os principais benefícios neurológicos da vitamina B12.

#### 4. Conclusão

Os ácidos graxos ômega 3, são importantes para a formação da estrutura cerebral e para a composição das membranas sinápticas, aumentando a capacidade de aprendizado do indivíduo e protegendo o cérebro envelhecido de possíveis distúrbios neurológicos, como a demência e a doença de Alzheimer.

A vitamina B12 contribui para impactos neuro-

lógicos positivos, prevenindo desde neuropatias ópticas a disfunções cognitivas. Além disso, esse suplemento está relacionado ao sistema límbico, contribuindo para a síntese de neurotransmissores excitatórios que previnem quadros de depressão, por exemplo.

É possível concluir, portanto, que a suplementação alimentar, com destaque para a de ômega 3 e de vitamina B12, a suplementação com esses nutrientes se mostra relevante não apenas para a saúde geral, mas também para o desenvolvimento cognitivo e estrutural do cérebro. Com base nos achados, pode-se afirmar que a suplementação alimentar com ômega 3 e vitamina B12 contribui significativamente para a melhoria da saúde cerebral, promovendo melhor qualidade de vida e prevenindo diversas enfermidades relacionadas ao sistema nervoso. Portanto, a inclusão desses suplementos na dieta pode ser uma estratégia eficaz para o fortalecimento das funções neurológicas e para a promoção do bem-estar geral.

#### Referências

1. Aguilera JM. The concept of alimentation and transdisciplinary research. *J Sci Food Agric*. 2021;30101(5):1727-1731.
2. Netter FH. Atlas de anatomia humana. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2019.
3. Shahidi F, Priyatharini A. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annual Review of Food Science and Technology*. 2018; 9(1):345-81.
4. El-Mezayen NS, Abd ERA, El-Rewini SH. Vitamin B12 as a cholinergic system modulator and blood brain barrier integrity restorer in Alzheimer's disease. *Eur J Pharm Sci*. 2022; 1174:106201.
5. Valenzuela B, Alfonso SNK. "Ácidos Grasos Omega-6 Y Omega-3 En La Nutrición Perinatal: Su Importancia En El Desarrollo Del Sistema Nervioso Y Visual." *Revista Chilena de Pediatría*. 2003; 74(2):149-157.
6. Silva DRB. "A Importância Dos Ácidos Graxos Poliinsaturados de Cadeia Longa Na Gestaçao E Lactaçao." *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2007;7(2):123-133.
7. Hibbeln JR, et al. Maternal Seafood Consumption in Pregnancy and Neurodevelopmental Outcomes in Childhood (ALSPAC Study): An Observational Cohort Study. *The Lancet*. 2007;369(9561):578-585.
8. Dyall SC, Gregory JM, Michael-Titus AT. Omega-3 Fatty Acids Reverse Age-Related Decreases in Nuclear Receptors and Increase Neurogenesis in Old Rats. *Journal of Neuroscience Research*. 2010; 88(10):2091-2102.
9. Macaron T, Giudici KV, Bowman GL, Sinclair A, Stephan E, Vellas B, Souto BP. Associations of Omega-3 fatty acids with brain morphology and volume in cognitively healthy older adults: A narrative review. *Ageing Research Reviews*. 2021; 101300:67.
10. Nóbrega RL, Nogueira TBSS, Oliveira IC, Nogueira RBSS. O papel neuroprotetor do Ômega 3 na doença de Alzheimer. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2023;23(5): e11891.
11. Raphael W, Sordillo LM. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammation: the role of phospholipid biosynthesis. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):21167-88.
12. Zhou MM, Che HX, Huang JQ, Zhang TT, Xu J, Xue CH, Wang YM. Comparative study of different polar groups of EPA-enriched phospholipids on ameliorating memory loss and cognitive deficiency in aged SAMP8 mice. *Molecular nutrition & food research*. 2018;62(7):1700637.
13. Martins JT, Michael-Titus AT, Streck EL. Efeitos Da Deficiência de Vitamina B12 No Cérebro. *Inova Saúde*. 2017; 6(1):192-206.
14. Santos EC, Brito A, Pereira IR. O. Deficiência de vitamina B12: Um fator que induz à depressão?. *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*. 2018;16(2):33-46.
15. Braun NM. Cianocobalamina como tratamento de doenças neuropsicomotoras em idosos com déficit de vitamina B12: revisão da literatura. *Unisantia Health Science*; 2017;1(1):80-7.

# Nervo Vago e Regulação Gastrointestinal

Ana Júlia Lima Venturrelle<sup>1</sup>, André Almeida Gurgel do Amaral<sup>1</sup>, Giovanna Araújo Barbosa<sup>1</sup>, José Ribamar Martins Neto<sup>1</sup>, Kathriny Corrêa da Gama Brilhante<sup>1</sup>, Victor de Orleans Souza Gadelha<sup>1</sup>, Barude Espara Júnior<sup>2</sup>, Kleber Prado Liberal Rodrigues<sup>3</sup>, Quelly Christina França Alves Schiave<sup>3</sup>

## Resumo

O nervo vago é a principal estrutura que faz parte do décimo par de nervos cranianos, possuindo fibras mistas responsáveis pelo controle autônomo da maioria das vísceras corporais, incluindo o trato gastrointestinal. Esse trato é de extrema importância para o sistema de digestão de alimentos e absorção de nutrientes, os quais podem ser afetados por problemas neurológicos por meio da inervação vagal. Esse estudo de revisão de literatura tem como principal objetivo entender a regulação do nervo vago sobre o trato gastrointestinal e as desregulações desse nervo. Esse nervo se conecta principalmente ao trato gastrointestinal e pelo ramo aferente, responsável pelo controle autônomo da motilidade visceral, secreção e absorção. Distúrbios que afetam essa via são principalmente pautados em problemas de ansiedade que desregula a via de comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino, causando mazelas digestivas, sinais clínicos específicos como “frio na barriga” ou dor epigástrica e desajuste hormonal. Conclui-se então que o nervo vago é de extrema importância para o trato gastrointestinal e o cuidado desse nervo e da saúde mental ajudam a aliviar o controle autônomo do sistema digestório.

**Palavras-chave:** Nervo vago, trato gastrointestinal, regulação.

## Vagus Nerve and Gastrointestinal Regulation

### Abstract

The vagus nerve is the main structure that is part of the tenth pair of cranial nerves, having mixed fibers responsible for the autonomous control of most body viscera, including the gastrointestinal tract. This tract is extremely important for the food digestion and nutrient absorption system, which can be affected by neurological problems through vagal innervation. This literature review study's main objective is to understand the regulation of the vagus nerve over the gastrointestinal tract and the dysregulations of this nerve. This nerve mainly connects to the gastrointestinal tract through the adherent branch, responsible for the autonomous control of visceral motility, secretion and absorption. Disorders that affect this pathway are mainly based on anxiety problems that deregulate the bidirectional communication pathway between the brain and the intestine, causing digestive problems, specific clinical signs such as “butterflies in the stomach” or epigastric pain and hormonal imbalance. It can be concluded that the vagus nerve is extremely important for the gastrointestinal tract and taking care of this nerve and mental health helps to alleviate the autonomic control of the digestive system.

**Keywords:** vagus nerve, gastrointestinal tract, regulation.

### Correspondência

Departamento de Morfologia da  
Universidade Federal do Amazonas  
Barude Espara Júnior  
Avenida Borba, 133 - Cachoeirinha  
Manaus/AM - Brasil  
E-mail: barudebrito@gmail.com

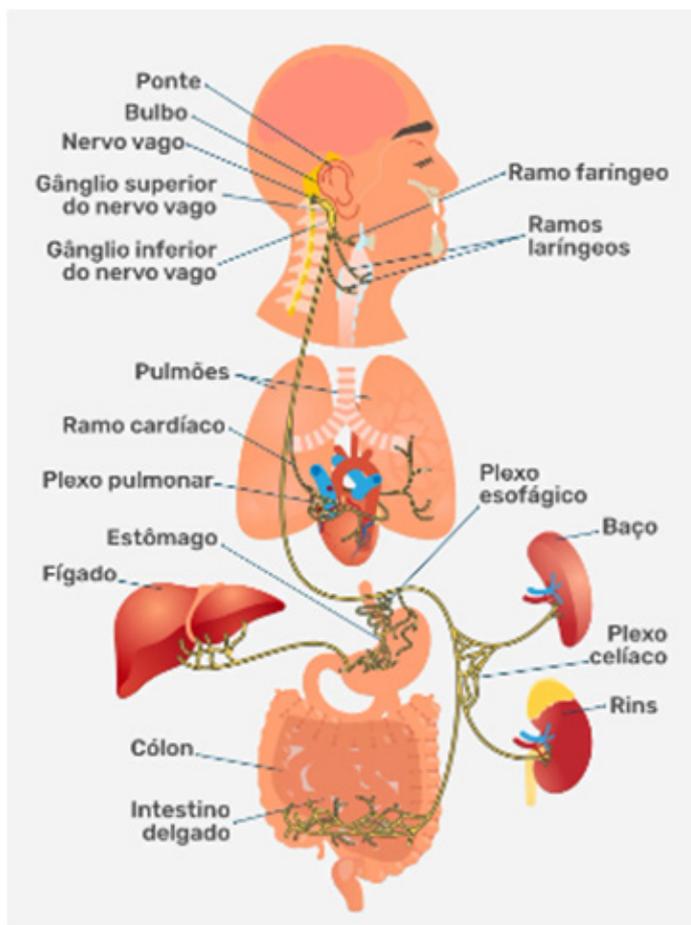
<sup>1</sup>Graduando de Medicina da Universidade Federal do Amazonas - UFAM. <sup>2</sup>Graduando de Medicina, Programa de monitoria da Universidade Federal do Amazonas - UFAM. <sup>3</sup>Docente do Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Amazonas - UFAM.

## 1. Introdução

O nervo vago, ou nervo pneumogástrico, é o décimo par de nervos cranianos, sendo considerado o nervo mais longo e mais complexo do corpo humano, assim recebendo o nome de “vago” pela sua alta taxa de ramos que inervam diversas partes da cabeça até o abdome, não tendo uma função específica e única<sup>1</sup>.

Esse nervo faz parte do sistema nervoso autônomo, ou seja, abrange funções involuntárias do corpo. Ele é composto por fibras motoras e sensitivas (nervo misto), aferentes e eferentes, simpática e parassimpática que inervam exclusivamente as vísceras e regula seus papéis fisiológicos com ramos provenientes de suas quatro divisões: craniana, cervical, torácica e abdominal<sup>1</sup>. Como mostra a figura 1:

Figura 1. Anatomia nervo vago



Fonte: Tua saúde.

A parte craniana tem origem no sulco posterolateral do bulbo com a junção de filamentos radiculares inferior ao nervo glossofaríngeo e superior ao nervo acessório, iniciando seu trajeto descendente em direção ao forame jugular. Superiormente a essa passagem está alojado o gânglio jugular ou superior do nervo vago, o qual origina os dois ramos dessa porção, sendo o ramo meníngeo responsável por inervar a dura máter da camada craniana posterior, e o ramo auricular que inerva sensorialmente a orelha, meato acústico externo e membrana timpânica externa<sup>2</sup>.

Ao passar do forame jugular, inicia-se a porção cervical desse nervo, que contém o gânglio nodoso ou inferior do nervo vago, o qual dá origem ao nervo faríngeo e ao nervo laríngeo superior. O nervo

faríngeo é responsável pela formação do plexo faríngeo junto a ramos do nervo acessório e nervo laríngeo externo, suprindo a maioria dos músculos da faringe e do palato mole; já o nervo laríngeo superior se divide em ramo externo que inerva o músculo cricóide, e ramo interno que inerva a mucosa superior da glote.<sup>1</sup>

A porção cervical desse nervo adentra a bainha carotídea e descende junto a veia jugular interna e artéria carótida comum até a raiz do pescoço, onde dá origem ao nervo laríngeo recorrente, que inerva a porção inferior da laringe após fazer uma volta na artéria subclávia e arco aórtico nos lados direito e esquerdo respectivamente, e aos ramos cardíacos superiores, responsáveis por fazer parte dos plexos cardíacos superficiais e profundos<sup>3</sup>.

Os nervos vagos iniciam sua porção torácica ao passar pela abertura superior do tórax, dando origem ao nervo cardíaco inferior, o qual faz parte do plexo cardíaco; ao nervo pulmonar anterior e posterior, os quais fazem parte dos plexos pulmonares anterior e posterior, respectivamente, que inervam em conjunto a árvore brônquica e pleura visceral; e aos troncos vagais anterior e posterior, responsáveis pela inervação do plexo esofágico em toda sua extensão<sup>4</sup>.

Os troncos vagais anterior e posterior adentram a cavidade abdominal pelo hiato esofágico do diafragma, dando início a porção abdominal deste nervo, a qual dá origem aos ramos gástricos, responsáveis pela formação do plexo gástrico posterior e anterior, inervando o plexo autônomo abdominal e o esfíncter pilórico junto ao início do duodeno, respectivamente<sup>2</sup>.

Essa porção abdominal também dá origem a ramos celíacos para a formação do plexo celíaco que inerva o pâncreas, rins, baço, suprarrenais e intestino; além de originar ramos hepáticos que suprem parte da inervação do plexo hepático no fígado, responsável pela maioria das ações involuntárias do sistema digestório, como os movimentos peristálticos, secreção de ácido clorídrico, esvaziamento gástrico e liberação de enzimas pancreáticas, além de inervar sensitivamente esses órgãos<sup>5</sup>.

Partindo desse ponto, a fisiologia do nervo vago abrange o ritmo cardíaco, pressão arterial, ritmo respiratório em repouso, paladar, produção de saliva, deglutição, desempenho imunológico, sensações cutâneas e viscerais, tendo influência direta do sistema límbico (humor) na sua atuação, o que causa diversas desregulações vagais a depender da bioquímica cerebral, mas também abre várias oportunidades de intervenção nesse nervo como tratamentos a distúrbios emocionais<sup>6</sup>.

Essas alternativas são pautadas na estimulação ou inibição de algumas fibras desse nervo, visando uma melhora na resposta algica de certas regiões do corpo e disfuncionalidades viscerais através de fisioterapias (massagens de musculatura cervical, craniana e esternal) e estímulos elétricos pontuais<sup>7</sup>.

## 2. Objetivo Geral

Evidenciar a correlação entre o décimo par de nervos cranianos e a regulação autônoma do trato gastrointestinal.

Destacar as correlações anatômicas do nervo vago e processos digestivos mediados por suas raízes nervosas.

### 2.1. Objetivos Específicos

Discutir a interação da inervação para desencadear o processo digestivo e regulação da motilidade gastrointestinal.

Identificar as correlações entre a regulação do nervo vago e a absorção de nutrientes.

Analisar os efeitos de desregulação intestinal sobre o sistema nervoso e desencadeamento de ansiedade.

## 3. Metodologia

Foi realizada pesquisa bibliográfica descritiva,

de caráter invariante, com o objetivo de identificar produções científicas com compilação de artigos obtidos nas bases de dados Pubmed, Scopus, e Scielo publicados entre os anos de 1977 e 2024. O objetivo do estudo é responder a seguinte pergunta norteadora: Como funciona a regulação vagal do trato gastrointestinal? Os descritores em Ciência e Saúde utilizados foram: nervo vago, regulação fisiológica, trato gastrointestinal, desregulação.

Usou-se 6 referências em língua portuguesa e 5 em língua inglesa. Os critérios de inclusão foram artigos de revisão, estudos observacionais e relatos de caso seguindo o período de publicação estimado. E os critérios de exclusão foram: trabalhos que apresentavam informações incompatíveis com o tema de estudo, estudos que não contemplavam o período proposto, ausência de descritores e cartas ao editor.

## 4. Resultados e discussão

O trato gastrointestinal é um conjunto de órgãos - boca, faringe, esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso, reto e ânus - que são associados a glândulas e outros acessórios, que tem como função transportar macro e micronutrientes, água e eletrólitos do meio externo para o interno. Para isso, é preciso que ocorram alguns processos, como digestão, absorção, secreção e motilidade, que são interligados e têm uma regulação via Sistema Nervoso Autônomo e Sistema Nervoso Entérico<sup>8</sup>.

O ramo aferente do nervo vago é a principal estrutura que conecta o trato gastrointestinal ao núcleo do trato solitário e a maior rede de regulação da emoção no cérebro dos mamíferos. Embora este ramo aferente não pareça interagir diretamente com a microbiota intestinal, a evidência sugere que o nervo vago pode ser o sensor dos sinais microbianos na forma de metabólitos bacterianos, ou ser influenciado via a modulação mediada pela microbiota sobre as células enteroendócrinas<sup>5</sup>.

O nervo vago é primordial para iniciar a digestão ao estimular a liberação de ácido gástrico e enzimas digestivas no estômago. Esse processo começa quando o nervo vago é ativado por estímulos, como a visão, o cheiro, o sabor dos alimentos ou até mesmo a expectativa da alimentação. Essa ativação pode ocorrer também devido à distensão do estômago quando os alimentos são ingeridos. Uma vez ativado, o nervo vago envia sinais elétricos desde o cérebro até as células do estômago. Esses sinais chegam principalmente às células ganglionares no plexo mioentérico, localizado entre as camadas musculares do estômago<sup>8</sup>.

De maneira semelhante, o nervo vago libera neurotransmissores como a acetilcolina (ACh) que se liga aos receptores nas células parietais do estômago para secretar ácido clorídrico, necessário para a digestão de proteínas e a absorção de nutrientes essenciais, como a vitamina B12.

O nervo vago é primordial para iniciar a digestão ao estimular a liberação de ácido gástrico e enzimas digestivas no estômago. Esse processo começa

quando o nervo vago é ativado por estímulos, como a visão, o cheiro, o sabor dos alimentos ou até mesmo a expectativa da alimentação. Essa ativação pode ocorrer também devido à distensão do estômago quando os alimentos são ingeridos. Uma vez ativado, o nervo vago envia sinais elétricos desde o cérebro até as células do estômago. Esses sinais chegam principalmente às células ganglionares no plexo mioentérico, localizado entre as camadas musculares do estômago<sup>8</sup>.

De maneira semelhante, o nervo vago libera neurotransmissores como a acetilcolina (ACh) que se liga aos receptores nas células parietais do estômago para secretar ácido clorídrico, necessário para a digestão de proteínas e a absorção de nutrientes essenciais, como a vitamina B12.

O nervo vago é primordial para iniciar a digestão ao estimular a liberação de ácido gástrico e enzimas digestivas no estômago. Esse processo começa quando o nervo vago é ativado por estímulos, como a visão, o cheiro, o sabor dos alimentos ou até mesmo a expectativa da alimentação. Essa ativação pode ocorrer também devido à distensão do estômago quando os alimentos são ingeridos. Uma vez ativado, o nervo vago envia sinais elétricos desde o cérebro até as células do estômago. Esses sinais chegam principalmente às células ganglionares no plexo mioentérico, localizado entre as camadas musculares do estômago<sup>8</sup>.

De maneira semelhante, o nervo vago libera neurotransmissores como a acetilcolina (ACh) que se liga aos receptores nas células parietais do estômago para secretar ácido clorídrico, necessário para a digestão de proteínas e a absorção de nutrientes essenciais, como a vitamina B12.

Além disso, é essencial para a motilidade gastrointestinal, que começa com a ativação do nervo, que pode ser estimulado por diversos fatores, incluindo a presença de alimentos no estômago e no duodeno. Essa ativação é substancial para o início dos movimentos peristálticos que promovem a digestão e o transporte de alimentos através do trato gastrointestinal. O X par craniano coordena ainda o relaxamento e contração dos músculos lisos do trato gastrointestinal, facilitando a movimentação eficaz dos alimentos e a mistura com as enzimas digestivas<sup>5</sup>.

Outrossim, também influencia a motilidade gastrointestinal indiretamente, através da estimulação da secreção de enzimas digestivas e hormônios que regulam a motilidade pela sua ação de estímulo a liberação de gastrina, que aumenta a atividade motora do estômago e do intestino delgado.

Inicialmente, embora o nervo vago não esteja diretamente envolvido na absorção de nutrientes, ele regula o ritmo do trânsito intestinal, ao controlar a motilidade do intestino delgado. Dessa forma, assegura que o bolo alimentar se mova de maneira eficiente, permitindo um contato íntimo com a mucosa intestinal, onde ocorre a absorção, que é fundamental para garantir que os alimentos se movam pelo intestino a uma taxa que permita a absorção adequada de nutrientes<sup>5</sup>.

Além disso, é válido ressaltar a respeito do esvaziamento gástrico, regulado pelo nervo vago, e que

garante que o conteúdo alimentar seja liberado no intestino delgado em uma proporção apropriada para a digestão e absorção eficazes. Uma liberação controlada permite uma mistura adequada com enzimas digestivas e bile, essencial para a absorção ideal de nutrientes.

Destarte, é salutar pontuar que enquanto o nervo vago não está diretamente envolvido na absorção de nutrientes no intestino, ele desempenha papéis cruciais que indiretamente afetam e otimizam o processo de absorção. Através da regulação da motilidade gastrointestinal, da secreção de enzimas e hormônios, e da manutenção de um ambiente intestinal saudável, o nervo vago assegura que o trato gastrointestinal esteja em condições ideais para a absorção eficiente de nutrientes<sup>5</sup>.

Esse nervo também desempenha um papel fundamental na secreção de enzimas e hormônios digestivos, facilitando a absorção e digestão de alimentos, através da estimulação ao pâncreas. A estimulação vagal induz o pâncreas a liberar essas enzimas no duodeno, onde elas atuam sobre o quimo para facilitar a digestão. Além disso, estimula a liberação de pepsina, uma enzima digestiva importante no estômago, e a secreção de bile. Por outro lado, embora a regulação da bile seja principalmente hormonal, o nervo vago pode influenciar a secreção de bile pelo fígado e sua liberação pela vesícula biliar, que é fundamental para emulsificação de gorduras<sup>9</sup>.

A desregulação do nervo vago pode levar a uma série de problemas no trato gastrointestinal, incluindo disfunção da motilidade intestinal, aumento da sensibilidade visceral, distúrbios de secreção ácida no estômago, refluxo gastroesofágico, síndrome do intestino irritável (SII), constipação ou diarreia<sup>10</sup>.

Cabe ainda destacar a relação da desregulação do nervo vago com a ansiedade, que é complexa e multidirecional. Quando se está ansioso, o sistema nervoso simpático, responsável pela resposta de "luta ou fuga", pode ser ativado, enquanto o sistema nervoso parassimpático, que inclui o nervo vago e está associado ao relaxamento e à digestão, pode ser inibido. Isso pode levar a uma série de sintomas gastrointestinais, como aumento da produção de ácido estomacal, contrações intestinais anormais e até mesmo uma resposta exacerbada à inflamação<sup>11</sup>.

Entretanto, problemas gastrointestinais, como a síndrome do intestino irritável (SII), podem desencadear ansiedade devido à comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro. O intestino possui um sistema nervoso próprio, o Sistema Nervoso Entérico, que se comunica com o Sistema Nervoso Central através do nervo vago. Alterações na microbiota intestinal, inflamação ou sensibilidade visceral podem enviar sinais ao cérebro que desencadeiam sintomas de ansiedade<sup>11</sup>.

Portanto, abordar tanto a ansiedade quanto os problemas gastrointestinais é importante para melhorar a saúde da população. Isso pode incluir técnicas de relaxamento, terapia cognitivo-comportamental para lidar com a ansiedade, mudanças na dieta para melhorar a saúde intestinal e, em alguns casos, medicação sob orientação médica. Ademais, observou-se a extensa

participação do nervo vago nos processos de regulação fisiológica do trato gastrointestinal, sua importância e atuação em cada funcionalidade.

## 5. Conclusão

Em síntese, o estudo aborda o aspecto multifacetado do nervo vago, principalmente sua função de regulador fisiológico, dando ênfase a sua importância na comunicação entre o Sistema Nervoso Central e o Sistema Nervoso Entérico. Nesse cenário, por possuir fibras motoras e sensitivas (nervo misto), aferentes e

eferentes, simpáticas e parassimpáticas relacionadas ao sistema digestório, existe uma bidirecionalidade de estímulos, o que torna o X par de nervos cranianos um objeto magnífico de estudo.

A partir disso, a saúde mental afeta diretamente o equilíbrio do sistema digestório e o contrário também ocorre: a mudança da microbiota intestinal ou uma desregulação de uma dieta podem levar a sintomas claros de ansiedade, gerados a partir de um estímulo físico, não relacionado à psiquê. Portanto, de forma extraordinária, o nervo vago se mostra como um complexo e misterioso componente do Sistema Nervoso.

## Referências

1. MOORE, K. L.; A. M. R. AGUR; DALLEY, A. F. *Essential Clinical Anatomy*. [s.l.] Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
2. MACHADO, A. B. M.; LUCIA MACHADO HAERTEL. *Neuroanatomia funcional*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.
3. VALENTI, V. E. et al. New Insights into the Role of the Vagus Nerve in Health and Disease: Basic and Clinical Studies. [s.l.] *Frontiers Media SA*, 2022. WEB, T. O eixo microbiota-intestino-cérebro: da motilidade ao estado emocional. Disponível em: <<https://www.igastroped.com.br/o-eixo-microbiota-intestino-cerebro-da-motilidade-ao-estado-emocional/>>. Acesso em: 19 fev. 2024.
4. MAGALHÃES, M., Reis. C., et al. Nervos vago e glossofaríngeo - Revisão. *Brazilian Journal of Neuroanatomy* ISSN 2594-956X. (2019), de <https://sites.google.com/site/brazilianjournalofneuroanatomy/nervos-vago-e-glossofarC3%ADngeo-revis%C3%A3o-marcelo-jos%-C3%A9-da-silva-de-magalh%C3%A3es-e-claudiojanes-reis>.
5. BREIT, S. et al. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *Frontiers in psychiatry*, v. 9, 2018. Estimulação do nervo vago pode melhorar depressão e ansiedade - 06/06/2022 - Equilíbrio - Folha. Disponível em:<<https://www1.folha.uol.com.br/equilibrio/2022/06/estimulacao-do-nervo-vago-pode-melhorar-depressao-e-ansiedade.shtml>>. Acesso em: 20 fev. 2024.
6. MARTINEZ-SANCHEZ, N. et al. The sympathetic nervous system in the 21st century: Neuroimmune interactions in metabolic homeostasis and obesity. *Neuron*, v. 110, n. 21, p. 3597-3626, nov. 2022.
7. FERREIRA, V. L. et al. A relação entre a microbiota intestinal e os transtornos depressivos: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, v. 6, p. e10047, 11 abr. 2022.
8. BONAZ, B.; SINNIGER, V.; PELLISSIER, S. Vagal tone: effects on sensitivity, motility, and inflammation. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, v. 28, n. 4, p. 455-462, 2016.
9. BONAZ, B.; BAZIN, T.; PELLISSIER, S. The vagus nerve at the interface of the Microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in neuroscience*, v. 12, p. 49, 2018.
10. POWLEY, T. L.; SPAULDING, R. A.; HAGLOF, S. A. Vagal afferent innervation of the proximal gastrointestinal tract mucosa: Chemoreceptor and mechanoreceptor architecture. *The Journal of Comparative Neurology*, v. 519, n. 4, p. 644-660, 18jan.2011.
11. FURNESS, J. B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, v. 9, n. 5, p. 286-294, 2012. Intestino: segundo cérebro e suas incríveis conexões. Disponível em: <<https://www.essentialnutrition.com.br/conteudos/intestino-segundo-cerebro/>>. Acesso em: 19 fev. 2024.

# Neuroplasticidade e Música: Impacto dos Estímulos Sonoros na Aprendizagem sob a Lente da Neurociência - Uma Revisão de Literatura

Aurélia Celeste Andrade da Silva<sup>1</sup>, Eduarda Pereira Martins<sup>1</sup>, José Eduardo Pará Nunes<sup>1</sup>, Maria Eduarda Gomes Rodrigues<sup>1</sup>, Tatiane Almeida<sup>1</sup>, Leonardo Dias Mar Lages<sup>2</sup>, Kleber Prado Liberal Rodrigues<sup>3</sup>, Quelly Christina França Alves Schiave<sup>3</sup>

## Resumo

**Introdução:** A neurociência afirma que o cérebro possui fases ótimas para aprendizagem e se modifica com experiências, ativando várias áreas do córtex cerebral, incluindo a capacidade de responder a estímulos sonoros. A aprendizagem resulta em mudanças cerebrais envolvendo atenção e memória, diretamente relacionadas à neuroplasticidade, a capacidade do cérebro de se moldar mediante estímulos. Este trabalho revisa literatura sobre neurociência, aprendizagem e neuroplasticidade, focando na experiência musical infantil. **Objetivos:** Relacionar neuroplasticidade e prática musical e seus efeitos positivos no desenvolvimento da aprendizagem infantil. **Metodologia:** Foram utilizadas principalmente as bases de dados Pubmed, Scielo and LILACS com publicações entre 2012 e 2022, e que tivessem como pontos de abordagem os temas referentes à neurociência, estímulos sonoros e desenvolvimento cognitivo. Além disso, utilizou-se 14 referências das línguas portuguesa e inglesa. Os critérios de inclusão abrangem revisões de literatura e relatos de caso e os critérios de exclusão abrangem informações incompatíveis com o tema trabalhado. **Resultados e Discussões:** A música na educação enriquece o desenvolvimento cerebral, melhorando habilidades de leitura, linguísticas, espaciais e matemáticas, além de estimular várias áreas do cérebro e regular emoções, essencial para o aprendizado. Musicoterapia beneficia crianças com dislexia e amplia memória, sendo útil no tratamento de depressão e Alzheimer. **Conclusão:** A música é uma importante aliada na aprendizagem, beneficiando tanto crianças quanto adultos no controle emocional, sob a ótica da neurociência.

**Palavras-chave:** neurociência cognitiva, aprendizagem, musicoterapia.

## Neuroplasticity and Music: Impact of Sound Stimuli On Learning Through The Lens Of Neuroscience - A Literature Review

### Abstract

**Introduction:** Neuroscience asserts that the brain has optimal phases for learning and modifies itself through experiences, activating various areas of the cerebral cortex, including the ability to respond to auditory stimuli. Learning results in brain changes involving attention and memory, directly related to neuroplasticity, the brain's ability to reshape itself through stimuli. This work reviews literature on neuroscience, learning, and neuroplasticity, focusing on children's musical experiences. **Objectives:** To relate neuroplasticity and musical practice and their positive effects on the development of children's learning. **Methodology:** The Pubmed, Scielo, and LILACS databases were primarily used, with publications from 2012 to 2022, focusing on neuroscience, auditory stimuli, and cognitive development. Additionally, 14 references in Portuguese and English were used. Inclusion criteria

### Correspondência

Leonardo Dias Mar Lages  
Rua Ouroeste, nº 8, Quadra 9 - Aleixo  
69060-310 - Manaus/AM  
Brasil  
E-mail: leonardomar07@hotmail.com

<sup>1</sup>Graduando de Medicina da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). <sup>2</sup>Graduando de Medicina, Programa de Monitoria da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). <sup>3</sup>Docente do Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

covered literature reviews and case reports, while exclusion criteria included information not relevant to the topic. **Results and Discussions:** Music in education enriches brain development, improving reading, language, spatial, and mathematical skills, while also stimulating various brain areas and regulating emotions, essential for learning. Music therapy benefits children with dyslexia and enhances memory, being useful in treating depression and Alzheimer's. **Conclusion:** Music is an important ally in the learning process, benefiting both children and adults in emotional regulation from a neuroscience perspective.

**Keywords:** Cognitive Neuroscience, learning, music therapy.

## 1. Introdução

A neurociência tem como base alguns princípios postulados, a saber: aprendizagem, memória e emoções ficam interligadas quando ativadas pelo processo de aprendizagem; o cérebro se modifica aos poucos fisiológica e estruturalmente como resultado da experiência; o cérebro mostra períodos ótimos para certos tipos de aprendizagem, que não se esgotam, mesmo na idade adulta<sup>1</sup>.

Inúmeras áreas do córtex cerebral são simultaneamente ativadas no transcurso de nova experiência de aprendizagem; o cérebro responde, devido a herança primitiva, às gravuras, imagens, símbolos e sons. Logo, torna-se viável a discussão acerca do papel dos estímulos sonoros associados ao desenvolvimento psiconeuromotor e intelectual no que tange a aprendizagem.

Do ponto de vista da neurociência, a aprendizagem é compreendida como modificações do Sistema Nervoso Central (SNC), mais ou menos permanentes, quando o indivíduo é submetido a estímulos e/ou experiências de vida, que serão traduzidas em modificações cerebrais<sup>2</sup>. Trata-se de um processo que envolve especialmente as funções nervosas superiores - atenção, memória, motivação, emoções e funções executivas, as quais, ao atuarem de formas multi e interrelacionadas, entre si e com outras funções cerebrais, possibilitam o recebimento e processamento das informações pelo cérebro<sup>2</sup>.

Assim, a aprendizagem está diretamente associada ao fenômeno denominado neuroplasticidade, cuja etimologia está pautada na capacidade que o cérebro humano tem de fazer e desfazer ligações entre os neurônios - as sinapses, como consequência das interações constantes com o ambiente externo e interno do corpo<sup>2</sup>. Essas conexões são capazes de alterar as estruturas e funções do cérebro, em razão da natureza plástica desse órgão, ou seja, do potencial que tem em moldar-se mediante estímulos e experiências.

A aprendizagem é, portanto, de essência dialética: provoca mudanças no cérebro e resulta dessas mudanças. Observemos ainda que, no contexto da educação formal, ocorre a neuroplasticidade guiada, algo que exige do educador que se pergunte o quê e como fazer para promovê-la<sup>3</sup>.

Sabe-se que as habilidades musicais se correlacionam significativamente com a consciência fonológica e o desenvolvimento da leitura. Assim, análises de regressão realizadas em um estudo indicaram que as habilidades de percepção musical contribuíram com uma variação única na previsão da capacidade de leitura, mesmo quando a variação devida à consciência fonológica e outras habilidades cognitivas (matemática, extensão de dígitos e vocabulário) foi contabilizada<sup>4</sup>.

Assim, a percepção musical parece explorar mecanismos auditivos relacionados à leitura que se sobrepõem apenas parcialmente aos relacionados à consciência fonológica, sugerindo que tanto mecanismos auditivos gerais linguísticos quanto não-linguísticos estão envolvidos na leitura.

O presente artigo apresenta uma revisão de literatura, fundamentada nos princípios teóricos da neurociência cognitiva relacionados ao processo de aprendizagem. O objetivo central da pesquisa é investigar e analisar os impactos dos estímulos sonoros na facilitação e melhoria da capacidade de aprendizado. Através de uma abordagem multidisciplinar, este estudo examina as interfaces entre a acústica, a psicologia cognitiva e a neurobiologia, procurando compreender como os sons podem influenciar as redes neuronais envolvidas nos processos de memorização e assimilação de novas informações. A análise dos dados disponíveis na literatura visa não apenas elucidar os mecanismos subjacentes a essa interação, mas também explorar potenciais aplicações pedagógicas e terapêuticas que possam derivar desse entendimento.

## 2. Objetivos

### 2.1. Objetivo Geral

Explorar a relação entre a neuroplasticidade e a prática musical através de seus estímulos audiovisuais e motores como forma de desenvolver a aprendizagem na infância.

### 2.2 Objetivos Específicos

Constatar o impacto da aprendizagem musical em outras habilidades.

Identificar fatores que tornam a fase da infância uma época de maior neuroplasticidade.

Analisar os benefícios da prática musical na infância e fase adulta.

## 3. Metodologia

Foi realizada pesquisa bibliográfica descritiva, de caráter inventariante, com o objetivo de identificar produções científicas com compilação de artigos obtidos nas bases de dados Pubmed, Scielo e LILACS publicados entre os anos de 2012 a 2022. O objetivo do estudo é responder a seguinte pergunta norteadora: como os estímulos sonoros influenciam o desenvolvimento cognitivo e a aprendizagem? Por conseguinte, os aspectos da neurociência que serão elucidados neste trabalho são: a relação da música com o desenvolvimento psicomotor social e cognitivo e os benefícios dos estímulos musicais no desenvolvimento infantil relacionados a neuroplasticidade. Os descritores em Ciência da Saúde utilizados foram: "neurociência cognitiva", "aprendizagem" e "musicoterapia". Usou-se 11 referências nas línguas portuguesa ou inglesa. Os critérios de inclusão foram artigos de revisão, estudos observacionais e relatos de casos seguindo o período de publicação estimado, além da relevância e temática compatíveis com o objetivo do estudo. E os critérios de exclusão foram: trabalhos que apresentaram informações incompatíveis com o tema estudado, estudos que não contemplavam o período proposto, ausência de descritores e cartas ao editor.

## 4. Resultados e Discussões

A música e a ludicidade são considerados me-

canismos psicopedagógicos importantes no desenvolvimento cerebral de crianças, uma vez que a integração da arte na educação infantil promove a formação de crianças mais criativas, reflexivas e afetivas<sup>5</sup>. Além disso, a educação musical realiza modificações no córtex occipito-temporal esquerdo e direito, o que, durante a infância, ajuda a melhorar capacidades linguísticas associadas a leitura, pois promove uma boa discriminação fonológica, resultando no desenvolvimento precoce da leitura<sup>6</sup>. Também há estudos que correlacionam a melhora das habilidades espaciais e matemáticas, na memória verbal e resultados em teste de QI<sup>7</sup>.

O desenvolvimento de capacidades cognitivas se deve ao fato de que o estímulo musical ativo inúmeras áreas do córtex cerebral, como os córtices pré-motor, motor, somatossensorial, temporais, parietal, occipital, cerebelo e áreas do sistema límbico, incluindo a amígdala e o tálamo<sup>6,8</sup>. Por isso, percebe-se que as sinapses neuronais relacionadas à música estão conectadas com outras funções cognitivas (espaciais, linguísticas, atenção e matemáticas), resultando em vantagens não-musicais para pessoas que possuem acesso a treinamentos como o canto e aulas instrumentais<sup>9,10</sup>.

Com relação às crianças disléxicas, estudos foram realizados e conectou-se as disfunções rítmicas e de timing da patologia tanto para a música quanto para a linguagem sendo que elas apresentaram dificuldades motoras, bem como com rápidos estímulos auditivos<sup>8,11</sup>. Assim, foi realizado um experimento em que introduziram crianças disléxicas a um programa de treinamento musical durante 15 semanas, obtendo como resultado uma melhora na habilidade de soletrar das crianças, embora as habilidades de leitura permanecessem inalteradas. Dessa forma, demonstrou-se a conexão entre a linguagem e a música no cérebro, já que a estimulação desta aprimora a execução daquela<sup>8</sup>.

Ademais, o processo de aprendizado está interligado a funções nervosas superiores, como a atenção, memória, motivação, emoção e funções executivas, as quais abrangem as habilidades de metacognição, autorregulação e tomada de decisão - essenciais para o planejamento, regulação, execução e monitoramento

de metas e objetivos. Desse modo, a música é um importante regulador emocional, pois ela ativa o córtex cerebral, região onde a regulação emocional e as outras funções nervosas superiores estão localizadas, e sistema límbico - composto por áreas cerebrais incluindo o tálamo, amígdala, córtex pré-frontal, giro do cíngulo, hipotálamo, hipocampo e outros núcleos cerebrais, responsável pelo processamento de emoções, comportamento e memória<sup>12</sup>.

Assim, a música induz a percepção mais consciente das emoções, diminuindo a impulsividade e aumentando a habilidade de reflexão. Portanto, através da regulação emocional, a música pode ajudar no processo de aprendizado, pois são as emoções que sinalizam acontecimentos importantes e mobilizam processos cognitivos, além de afetar a memória e tomada de decisões<sup>12</sup>.

Ainda sobre as funções cognitivas, não se sabe com exatidão o motivo da música ajudar na obtenção de memória e capacidade memorização de textos<sup>1,6</sup>. Inclusive, testes realizados com memorização de textos com música, podem ter seus resultados afetados, pois as pessoas acham mais agradável o processo de absorção do texto com música, significando que estas treinam mais vezes e, portanto, conseguem memorizar mais rápido do que conseguiriam sem música alguma. Entretanto, a ativação do hipocampo, relacionado com a depressão, pode aprimorar esta função cognitiva e até mesmo ser utilizada no tratamento contra a demência e o Alzheimer<sup>13,14</sup>.

## 5. Conclusão

A música, portanto, é considerada como um poderoso aliado para o aprendizado infantil, uma vez que estimula inúmeras áreas do córtex cerebral e sistema límbico que se correlacionam com os processos cognitivos da memória, linguagem, inteligência espacial e matemática. Além disso, a música fornece um ótimo meio de regulação emocional não somente para crianças, mas também para adultos, sendo esta uma importante função cognitiva para o controle da impulsividade, tomada de decisões e aprendizado.

## Referências

- Costa RLS. Neurociência e aprendizagem. *Rev Bras Educ.* 2023;28:e280010. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1413-24782023280010>.
- Rotta, N. T. Introdução. In: ROTTA, N. T.; OHLWEILER, L.; RIESGO, R. S. *Transtornos da aprendizagem: abordagem neurobiológica e multidisciplinar*. 2. ed. Porto Alegre (RS): Artmed, 2016a. p. 3-8.
- FREGNI, F. Critical thinking in teaching and learning: the nonintuitive new science of effective learning. Edição Kindle, 2019.
- Anvari SH, Trainor LJ, Woodside J, Levy BA. Relations among musical skills, phonological processing, and early reading ability in preschool children. *J Exp Child Psychol.* 2002 Oct;83(2):111-30. doi: 10.1016/s0022-0965(02)00124-8.
- Gimenes, Beatriz Picolo. (2023). O papel da ludicidade como fator estruturante da identidade humana/individualidade. *Revista Psicopedagogia*, 40(121), 117-124. <https://dx.doi.org/10.51207/2179-4057.20230011>.
- Toader C, Tataru CP, Florian IA, Covache-Busuioc RA, Bratu BG, Glavan LA, Bordeianu A, Dumitrascu DI, Ciurea AV. Cognitive Crescendo: How Music Shapes the Brain's Structure and Function. *Brain Sci.* 2023 Sep 29;13(10):1390. doi: 10.3390/brainsci13101390.
- Newton, H.B. (2015). The Neurology of Creativity: Focus on Music. In: Charyton, C. (eds) *Creativity and Innovation Among Science and Art*. Springer, London. [https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6624-5\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6624-5_2)
- Groß C, Serrallach BL, Möhler E, Pousson JE, Schneider P, Christiner M, Bernhofs V. Musical Performance in Adolescents with ADHD, ADD and Dyslexia-Behavioral and Neurophysiological Aspects. *Brain Sci.* 2022 Jan 18;12(2):127. doi: 10.3390/brainsci12020127.
- Thaut, M. H., & Janzen, T. B. (2019). Neurologic music therapy. In R. D. Rieske (Ed.), *Handbook of interdisciplinary treatments for autism spectrum disorder* (pp. 375–395). Springer Nature Switzerland AG. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-13027-5\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-030-13027-5_20).
- Williams, K.E. *Moving to the Beat: Using Music, Rhythm,*

- and Movement to Enhance Self-Regulation in Early Childhood Classrooms. *IJEC* 50, 85-100 (2018). <https://doi.org/10.1007/s13158-018-0215-y>.
11. T Zaatar M, Alhakim K, Enayeh M, Tamer R. The transformative power of music: Insights into neuroplasticity, health, and disease. *Brain Behav Immun Health*. 2023 Dec 12;35:100716. doi: 10.1016/j.bbih.2023.100716.
  12. Lima, Raquel. Neurociência e aprendizagem. *Revista Brasileira de Educação* v. 28 e280010, ano 2023. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/rbedu/a/ZPmWb-M6n7JN5vbfj8hfbyfK/>>. Acesso em 14 fev .<http://doi.org/10.1590/S1413-24782023280010>.
  13. Rao CB, Peatfield JC, McAdam KPWJ, Nunn AJ, Georgieva DP. A Focus on the Reminiscence Bump to Personalize Music Playlists for Dementia. *J Multidiscip Healthc*. 2021 Aug 14;14:2195-2204. doi: 10.2147/JMDH.S312725.
  14. Matziorinis AM, Koelsch S. The promise of music therapy for Alzheimer's disease: A review. *Ann N Y Acad Sci*. 2022 Oct;1516(1):11-17. doi: 10.1111/nyas.14864.

# Revisão dos Aspectos Clínicos da Hepatite C

Marco Antônio Copello<sup>1</sup>, Ana Luiza Copello<sup>2</sup>, Marcus Vinícius Copello<sup>3</sup>, Max Kopti Fakoury<sup>4</sup>, Fábio de Souza<sup>5</sup>, Carlos Eduardo Brandão Mello<sup>6</sup>

## Resumo

**Introdução:** Estima-se que em todo mundo tenhamos 58 milhões de infectados pelo HCV e 1,5 milhão de novos casos ocorrendo a cada ano. Aproximadamente 400 mil pessoas vão a óbito anualmente por complicações da patologia. No Brasil, 280 mil novos casos foram registrados em 2021. O fígado é o órgão predominantemente acometido, porém uma série de manifestações extra-hepáticas também são descritas. **Objetivos:** Esta revisão narrativa analisa aspectos do vírus C desde a descoberta em 1989, suas principais características, epidemiologia, diagnóstico laboratorial, manifestações clínicas hepáticas e extra-hepáticas, formas de avaliação do comprometimento hepático com ênfase aos biomarcadores. **Métodos:** Foram analisados artigos de revisão da literatura médica, utilizando o banco de dados do PUBMED, com atenção especial a descrição das manifestações extra-hepáticas do vírus C. **Resultados:** O HCV apesar e ser um vírus hepatotrópico por definição, figura entre um dos patógenos que mais apresenta variações na sua forma de expressão clínica, despertando interesse em diferentes especialidades médicas. **Conclusões:** Ao longo desses últimos 35 anos, houve crescimento no conhecimento sobre o HCV e a sua capacidade de um comprometimento sistêmico é uma das características que desperta maior interesse clínico relacionado a essa patologia.

**Palavras-chave:** HCV, hepatite C, manifestação extrahepática.

## Review of Clinical Aspects of Hepatitis C

### Abstract

**Introduction:** It is estimated that worldwide we have 58 million people infected with HCV and 1.5 million new cases occur each year. Approximately 400,000 people die annually as a result of complications from the pathology. In Brazil, 280 thousand new cases were registered in 2021. The liver is the predominantly affected organ, however a series of extrahepatic manifestations are also described. **Objectives:** This narrative review analyzes aspects of the C virus since its discovery in 1989, its main characteristics, epidemiology, laboratory diagnosis, hepatic and extrahepatic clinical manifestations, ways of evaluating liver impairment with emphasis on biomarkers. **Methods:** Medical literature review articles were analyzed, using the PUBMED database, with special emphasis on identifying the extrahepatic manifestations of the C virus. **Results:** HCV, despite being a hepatotropic virus by definition, is one of the pathogens that presents the most variations in its form of clinical expression, arousing interest in different medical specialties. **Conclusions:** Over the last 35 years, there has been growth in knowledge about HCV and its capacity for systemic involvement is one of the characteristics that arouses greater clinical interest related to this pathology.

**Keywords:** HCV, hepatitis C, extrahepatic manifestation.

### Correspondência

Marco Antônio Copello  
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle  
Rua Mariz e Barros 775 - Tijuca  
20270-004 - Rio de Janeiro/RJ  
Brasil  
E-mail: macopello.brazil@uol.com.br

<sup>1</sup>Médico Intensivista do CTI/HUGG. Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em HIV/AIDS e Hepatites Virais, CCBS/UNIRIO. <sup>2</sup>Médica Residente de Clínica Médica do HUGG/UNIRIO. <sup>3</sup>Médico Segundo Tenente Qocon Med Aer - Hospital de Aeronáutica dos Afonsos. <sup>4</sup>Médico do Departamento de Medicina Interna do HUGG/UNIRIO. <sup>5</sup>Médico, Professor Adjunto de Cardiologia da EMC/UNIRIO. <sup>6</sup>Professor Titular do Departamento de Clínica Médica e da Disciplina de Gastroenterologia da EMC/UNIRIO.

## 1. Introdução

A hepatite pelo vírus C (HCV) é importante causa de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular em todo o mundo. Após a descoberta do HCV por Choo *et al.*<sup>1</sup> e das formas de contágio, tornou-se obrigatória a sorologia para doadores de sangue a partir de 1993. Mesmo assim, a Hepatite C permanece, ainda, como grave problema de saúde pública no Brasil e em todo mundo<sup>2</sup>.

Embora o comprometimento hepático, seja a manifestação de maior destaque, são bem conhecidas também as chamadas manifestações extrahepáticas<sup>3</sup>. Existem manifestações clínicas fortemente relacionadas à hepatite C como a crioglobulinemia, linfoma de células B, porfiria cutânea tarda, líquen plano, neuropatia, glomerulopatias e manifestações possivelmente associadas ao HCV, como a úlcera corneana (úlceras de Mooren), doença da tireoide, fibrose pulmonar, síndrome de Sjögren, doença renal crônica, diabetes tipo II, vasculite sistêmica (poliarterite nodosa, poliangiite microscópica), artralgias, mialgias, poliartrite inflamatória, trombocitopenia autoimune e disfunção neurocognitiva, entre outras.

Analizamos nesse artigo de revisão narrativa os aspectos clínicos do HCV e em particular a manifestação extra-hepática nas suas mais diferentes formas de apresentação.

## 2. Objetivos

Revisão dos aspectos clínicos do HCV, desde sua descoberta, características do vírus, epidemiologia, formas de contágio, manifestações clínicas, diagnóstico laboratorial, estratificação do grau de acometimento hepático. Avaliação das manifestações hepáticas e extra-hepáticas relacionadas ao HCV.

## 3. Metodologia

O estudo refere-se a uma revisão narrativa de literatura que procura abordar os aspectos clínicos do HCV desde as características do vírus, epidemiologia, formas de contágio, formas de apresentação, diagnóstico laboratorial, estratificação do acometimento hepático, com ênfase nas manifestações extrahepática.

A revisão narrativa por definição se caracteriza por uma análise crítica da literatura do ponto de vista teórico ou contextual, sendo adequada para a proposta da pesquisa. Esse método não estabelece rígidos critérios ou sistematização no desenvolvimento da pesquisa, possibilitando a discussão de novos temas e caminhos teórico-metodológicos a partir de fontes documentais.

O levantamento bibliográfico consultou referências sobre a temática do HCV, nas bases de dados do PubMed. O período do levantamento ocorreu de fevereiro de 2022 e janeiro de 2023. Foram utilizados nesse trabalho os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): HCV, Hepatitis C, extrahepatic manifestation e seus respectivos correspondentes em português, combinados entre si por operadores booleanos "AND" e "OR".

Os dados coletados na seleção dos artigos

atenderam os seguintes critérios de inclusão: artigo original, disponibilizado na íntegra (*free full text*), no idioma de língua portuguesa ou inglesa, cujo objeto de estudo fosse de interesse desta revisão narrativa e que estivesse disponível em formato eletrônico na base de dados, publicado nos últimos 10 anos. Os critérios de exclusão foram: artigos de relato de experiência, opinião de autoridades e relatórios de comitês de especialistas, editoriais e artigos que tratassem de situações relacionadas a doenças ou medicamentos específicos.

Após a seleção dos artigos, as publicações foram revisadas e catalogadas em planilha no software Excel© conforme o ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões para facilitar a compreensão da produção científica e sistematização dos achados. Por se tratar de revisão de natureza descritiva, os dados extraídos dos estudos selecionados não foram combinados estatisticamente, sobretudo devido à heterogeneidade metodológica e dos desenhos dos estudos envolvidos. Devido ao tipo de estudo não envolver experiências com seres humanos, enfatiza-se que não há exigência de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme Resolução CNS nº 466/2012 que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

## 4 Revisão da Literatura

### 4.1. Descoberta do Vírus C

Até o final dos anos 60 e início dos anos 70, só eram conhecidos os vírus da Hepatite A (HAV) e Hepatite B (HBV). Todas as outras formas eram denominadas como Hepatite não-A, não-B (NANB). Destacava-se, no entanto, um tipo de hepatite crônica, vista em pacientes receptores de hemotransusão<sup>4</sup>. Em 1989 foi identificado um novo vírus por Choo *et al.*<sup>1</sup>, nos Estados Unidos da América, como sendo o responsável por aqueles quadros de Hepatite pós transfusional NANB. Convenção se chamar o novo agente como vírus da hepatite C, atualmente mais identificado como HCV. A partir de 1993 com a obrigatoriedade da sorologia para os doadores de sangue, a transmissão por essa via parenteral se tornou muito rara<sup>5</sup>. Atualmente o uso de drogas ilícitas injetáveis passou a ser a principal via de infecção<sup>6</sup>.

### 4.2 Características do Vírus C

O HCV é um vírus do gênero Hepacivirus, da família Flaviviridae<sup>7</sup> que possui 7 genótipos bem estabelecidos, com mais de 100 cepas diferentes<sup>8</sup>. O genoma desse vírus é constituído por uma única molécula de RNA. Os sete genótipos principais são nomeados por números de 1 a 7<sup>9</sup>. Cada genótipo pode ser dividido em subtipos, que são identificados por letras (a, b, c, e assim sucessivamente). Existem 67 subtipos confirmados<sup>10</sup>. O genótipo 1 é o mais prevalente no mundo, sendo responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3 (30%)<sup>11</sup>. No Brasil, o genótipo 1 também corresponde a grande maioria dos casos totalizando 64,9%, seguido pelo genótipo 3 com 30,2%<sup>12</sup>. O gráfico 1 apresenta essa distribuição dos genótipos.

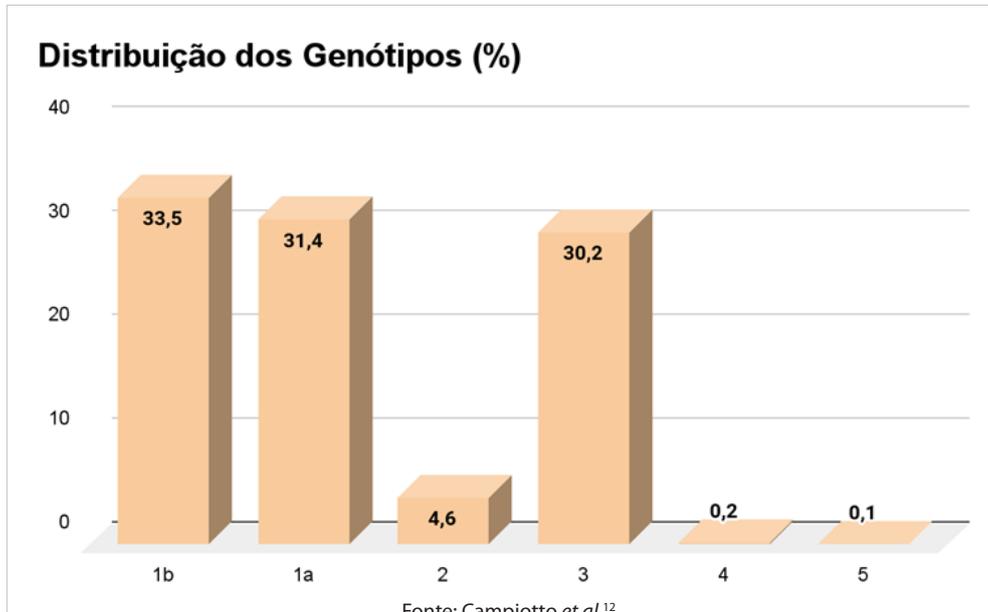
Por muitos anos, a identificação genotípica foi

determinante para se estabelecer o melhor regime terapêutico. Os esquemas medicamentosos eram baseados no genótipo específico. Com o advento dos antivirais de ação direta (AAD) e a implementação pelo Ministério da Saúde (MS) desses fármacos no Brasil em 2015, houve a possibilidade de tratamentos, de curta duração, com poucos efeitos colaterais e mais eficazes. Atualmente o tratamento padrão consiste na utilização de duas drogas que são o Sofosbuvir 400mg e o Velpatasvir 100mg

(Epclusa) administradas 1 vez ao dia por 8 a 12 semanas<sup>13</sup> obtendo resposta virológica sustentada (RVS) de 98%.

Por representarem um problema de saúde pública no Brasil, as hepatites virais são agravos de notificação compulsória desde 1996. Todos os casos confirmados devem ser notificados e registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) em até sete dias<sup>14</sup>.

**Gráfico 1.** Distribuição dos Genótipos no Brasil



### 4.3 Epidemiologia

Uma estimativa global da prevalência do HCV é difícil de ser estabelecida, por conta de uma grande proporção de casos não diagnosticados, subnotificações e falha de vigilância em muitas localidades. Em 2022, a OMS divulgou uma estimativa atualizada de 58 milhões de indivíduos infectados. Considera-se que ocorram 1,5 milhão de novas infecções por ano, com uma prevalência mundial de 0,7%<sup>15</sup> e com 400 mil mortes por complicações da doença em todo mundo<sup>16</sup>.

As regiões mais acometidas e suas respectivas prevalências estimadas são: Oeste do Pacífico (0,6%), Europa (1,2%), Leste do Mediterrâneo (1,4%), Sudeste da Ásia (0,5%), África (0,7%), Américas (0,6%)<sup>17</sup>.

O HCV pode infectar todos os sexos, raças, faixas etárias<sup>18</sup>. No Brasil, os dados de 2021 notificados no SINAN contabilizaram 279.872 casos de HCV. A maior proporção ocorreu no Sudeste com 58,4%, seguida de 27,4% Sul, 6,9% Nordeste, 3,6% Norte e 3,7% Centro-Oeste<sup>19</sup>. Atualmente, a hepatite C apresenta queda na prevalência na população geral. O modelo matemático do MS mostrou estimativa da prevalência de 0,7% na população de 15 a 69 anos no Brasil no ano de 2017<sup>20</sup>. A estima geral para a população brasileira seria de 1 milhão de pessoas com HCV.

A Hepatite C é uma doença de distribuição mundial, porém sua predileção ocorre em áreas de

maior pobreza com a minoria das pessoas tendo acesso a diagnóstico precoce e tratamentos efetivos.

### 4.4 Formas de Contágio

As principais formas de contágio conhecidas são: uso de drogas ilícitas injetáveis, procedimentos invasivos, como colocação de piercing ou tatuagem sem assepsia, instrumentação em atendimentos médicos e dentário com quebra de barreira para infecção, compartilhamento de materiais de higiene bucal, barbeador, manicure, etc. A transmissão sexual, embora infrequente, pode ocorrer e considera-se sob maior perigo a população com prática de sexo com múltiplos parceiros, sem proteção e associada a presença de lesões nos órgãos genitais. A transmissão dita vertical ocorre em 5% dos casos. Em até 43% dos pacientes infectados pelo HCV não existe uma epidemiologia bem definida<sup>21</sup>. Dados recentes nacionais, também apontam alta ocorrência de fonte desconhecida na população brasileira, com falta de identificação na notificação em 58,3% dos casos<sup>19</sup>.

A OMS estima que 23% das novas infecções e 33% das mortes pelo HCV são atribuíveis à injeção de drogas com equipamento não esterilizado. A maioria dos novos casos diagnosticados nos países desenvolvidos são de usuários de droga ilícitas injetáveis<sup>22</sup> e homens que fazem sexo com homens, apresentando um

percentual de coinfeção com HIV em torno de 10%<sup>23</sup>. O uso de drogas ilícitas no Brasil foi responsável por 27,1% dos casos de fonte conhecida em 2021 e a via sexual por 21,6%. A coinfeção de HCV e HIV no Brasil foi de 7,6%, no mesmo período<sup>24</sup>.

#### 4.5 Manifestações Clínicas

Os sintomas da infecção pelo HCV estão presentes na minoria de casos (20% a 30%) e geralmente são inespecíficos<sup>22</sup>. A persistência da infecção do HCV pode estar relacionada à grande variabilidade genética do vírus, que permitiria o escape do sistema imune. A via de contaminação também parece ser um fator importante para definir a história natural da doença. A eliminação viral espontânea, após a infecção aguda pelo HCV, ocorre em 15% a 40% dos casos<sup>22</sup>.

O HCV pode produzir agressão hepática crônica e permanente, com consequência futuras vindo a se manifestar décadas mais tarde. O HCV não costuma agredir diretamente o hepatócito. O mecanismo de lesão tecidual ocorre por conta da resposta imunológica do hospedeiro<sup>25</sup>.

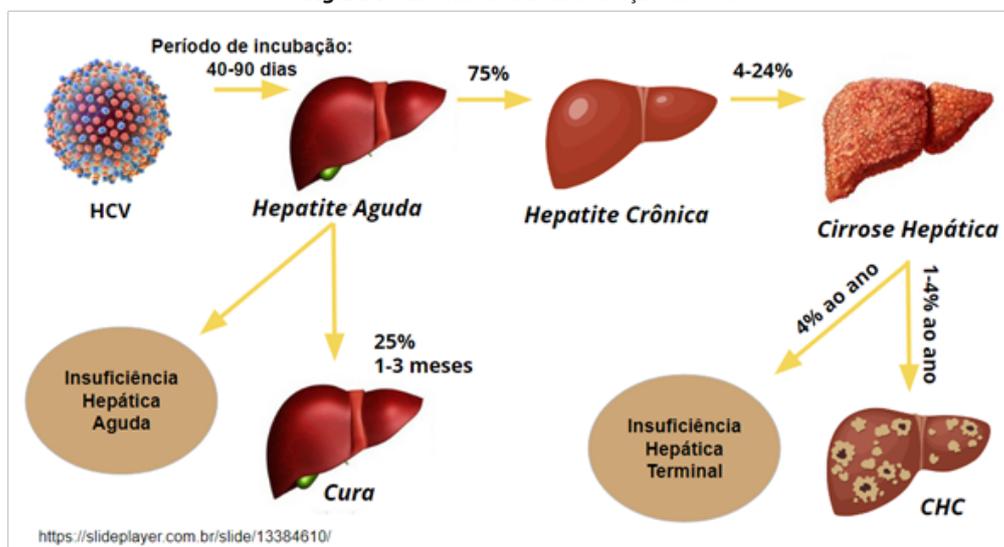
A hepatite crônica pelo HCV é doença de caráter insidioso e se caracteriza por um processo inflamatório persistente. Na ausência de tratamento, há cronificação em 60% a 85% dos casos e, em média, 20% podem evoluir para cirrose ao longo do tempo. Uma vez estabelecido o diagnóstico de cirrose hepática, o risco anual para o surgimento de carcinoma hepatocelular (CHC) é de 1% a 5%<sup>22</sup>. O risco anual de descompensação hepática é de 3% a 6%. Após um primeiro episódio de descompensação hepática, o risco de óbito,

nos 12 meses seguintes, é de 15% a 20%<sup>22</sup>. A evolução para óbito, geralmente, decorre de complicações da hepatopatia crônica, como insuficiência hepatocelular, hipertensão portal (varizes gastresofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite) e encefalopatia hepática, além de trombocitopenia e desenvolvimento de CHC. A figura 1 apresenta a representação esquemática da evolução do HCV.

Os casos sintomáticos apresentam uma fase prodromica inicial caracterizada por sinais e sintomas do tipo: náuseas, vômitos, diarreia, perda ponderal, anorexia, febre, mal estar geral, fraqueza, mialgia, artralgia, artrite, cefaleia<sup>22</sup>.

O exame físico costuma ser inespecífico, podendo ocorrer dor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia. A segunda fase da doença é marcada pelo aparecimento da icterícia, que é o aspecto mais típico e que geralmente faz pensar pela primeira vez no diagnóstico. A grande maioria de pacientes não exibirá esse achado. Após um período que não costuma ser superior há 2 meses, iniciamos a terceira fase da evolução que é chamada fase de convalescência, onde ocorrem a regressão de todos os sintomas. Nesse ponto, pode se estabelecer a completa cura ou a evolução para o processo de cronificação. Os pacientes crônicos poderão evoluir para cirrose em variado espaço de tempo. Alguns aspectos se relacionam a maior rapidez de desenvolvimento de cirrose ou mesmo hepatocarcinoma. São eles a idade maior de 40 anos, sexo masculino, concomitância com HIV e/ou HBV, uso de álcool, resistência insulínica, biópsia inicial com atividade necroinflatória mais pronunciada, outras hepatopatias associadas<sup>26</sup>.

Figura 1. História natural da evolução do HCV



Legenda: HCV: vírus da hepatite C; CHC: carcinoma hepatocelular.  
 Fonte: Adaptado de Westbrook e Dusheiko<sup>22</sup>.

Nos pacientes sintomáticos, os sintomas da infecção aguda costumam ocorrer entre 4 e 12 semanas após a exposição ao HCV. A fase aguda da hepatite C pode durar até seis meses, mas sua resolução costuma acontecer até a 12ª semana<sup>27</sup>.

A doença não é limitada ao fígado. Existem manifestações clínicas e laboratoriais extra-hepáticas fortemente relacionadas à hepatite C. Dentre estas, podem-se citar a crioglobulinemia, linfoma de células B, porfiria cutânea tarda, líquen plano, neuropatia e glomerulopatias. Quanto às manifestações possivelmente associadas ao HCV, são exemplos a úlcera corneana (úlceras de Mooren), doença da tireoide, fibrose pulmonar, síndrome de Sjögren, doença renal crônica, diabetes tipo II, vasculite sistêmica (poliarterite nodosa, poliangiite microscópica), artralgias, mialgias, poliartrite inflamatória, trombocitopenia autoimune e disfunção neurológica, entre outras.

O laboratório na infecção pelo HCV costuma ser semelhante ao de uma virose comum. O hemograma exibe leucopenia, neutropenia e linfocitose, podendo estar presentes linfócitos atípicos. Na bioquímica, as transaminases se destacam como o melhor marcador bioquímico da hepatite, sendo a TGP mais fidedigna para o dano hepático do que a TGO. Os valores classicamente estarão acima de 10 vezes podendo ultrapassar até 25 vezes. O valor da transaminase não costuma se relacionar bem com prognóstico. A bilirrubina é responsável pela característica mais marcante da doença, que é a icterícia, também apresenta graus variados de elevação, podendo atingir valores superiores a 20 vezes o normal. O predomínio tende a ser de bilirrubina direta. Outros marcadores que encontram-se elevados são a gama GT e fosfatase alcalina, em especial nas formas que exibem maior comprometimento colestático. Algumas alterações laboratoriais costumam ser vistas numa fase mais avançada da doença, servindo de marcadores prognóstico do estágio avançado, como é o caso da plaquetopenia, hipoalbuminemia e alteração do TAP e INR<sup>28-30</sup>.

#### 4.6 Diagnóstico Laboratorial

O marcador sorológico inicial utilizado para o diagnóstico do HCV é o anti-HCV. Este exame pode ser realizado pela técnica de ELISA ou TESTE RÁPIDO. Um dos problemas em relação ao anti-HCV é que ele não consegue discriminar entre infecção aguda ou crônica. Tendo como primeiro exame o anti-HCV e sendo o resultado negativo, estaria excluída a infecção pelo vírus HCV ou então estaríamos na fase de janela imunológica. Em caso de positividade da amostra, há necessidade de

realização de exame confirmatório para se documentar se a infecção é ativa ou curada. Nesse contexto, o próximo exame a ser feito seria a pesquisa do HCV-RNA. O resultado positivo da amostra para HCV-RNA confirma o diagnóstico de infecção aguda ou crônica pelo HCV com diferenciação pelo contexto clínico. O HCV-RNA negativo associado a anti-HCV positivo indica infecção passada, curada. A sorologia pareada por vezes pode ser útil para o melhor entendimento do tempo de doença bem como acompanhamento da evolução<sup>31</sup>.

Nos pacientes, onde já no início, a suspeita clínica de infecção é muito forte, como por exemplo, nos acidentes ocupacionais com material biológico, é indicado a investigação do caso com a avaliação direta do HCV-RNA. O HCV-RNA costuma estar positivo já a partir da segunda semana de exposição viral e o anti-HCV positivo entre a quarta e oitava semana após a exposição. O pico do valor do HCV-RNA costuma coincidir com o início dos sintomas e o pico dos valores das transaminases<sup>2</sup>.

Podemos definir do ponto de vista sorológico a hepatite aguda pelo vírus C através de um anti-HCV inicial negativo e uma positividade do anti-HCV dentro do prazo de 6 meses, ou através de um anti-HCV negativo seguido por um exame de HCV RNA positivo. Em relação a Hepatite C crônica teremos a presença do anti-HCV positivo por período superior a 6 meses ou o HCV RNA positivo por mais de 6 meses<sup>2</sup>.

Após o diagnóstico de HCV, pode ser identificado o genótipo viral através de testes moleculares<sup>32</sup>. Hoje em dia, esse exame perdeu o status de importância do passado devido a terapia antiviral ser pangenotípica.

#### 4.7 Avaliação do Comprometimento Hepático

O tratamento da hepatite C está indicado na presença da infecção aguda ou crônica pelo HCV, independentemente do estadiamento da fibrose hepática, no entanto, é fundamental saber o nível de comprometimento hepático e se o paciente já exibe um padrão de fibrose avançada (Metavir F3) ou cirrose (Metavir F4), pois a confirmação desse diagnóstico poderá afetar a condução clínica do caso. Existem várias formas de identificar e estimar o grau de comprometimento hepático. Esse estadiamento poderá ser realizado por qualquer um dos métodos disponíveis: Escores APRI ou FIB4, biópsia hepática ou elastografia hepática. Estudos demonstram que os resultados entre os diferentes métodos são comparáveis e eles apresentam um efetivo grau de concordância<sup>33-35</sup>. A tabela 1 compara a elastografia aos biomarcadores hepáticos na capacidade de detecção de fibrose.

**Tabela 1.** Sensibilidade/especificidade de testes para predição de Cirrose

Teste	Fibrose	Sensibilidade	Especificidade	Ponto de corte	AUC
Fibrotest®	F4	63-71%	81-84%	0,74	0.82-0.87
FIB-4	F4	90%	58%	1.45-3.25	0.87 (0.83-0.92)
APRI	F4	77-48%	75-94%	1.0-2.0	0.84 (0.54-0.97)

Fonte: Adaptado de European Association for the Study of the Liver<sup>36</sup>.

**Tabela 2.** Valores dos biomarcadores para estadiamento hepático

<b>APRI (Avaliação de fibrose hepática avançada)</b>			
Resultado	<0,5	0,5-1,49	≥ 1,5
Interpretação	Baixa probabilidade de fibrose hepática F2, F3 ou F4	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de fibrose hepática F3 ou F4
<b>APRI (Avaliação de cirrose hepática)</b>			
Resultado	<1,0	1,0-1,49	≥ 2,0
Interpretação	Baixa probabilidade de cirrose (F4)	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de cirrose (F4)
<b>FIB-4 (Avaliação de fibrose hepática avançada ou cirrose)</b>			
Resultado	<1,45	1,45-3,24	≥ 3,25
Interpretação	Baixa probabilidade de F2, F3 ou F4	Não é possível determinar o estágio de fibrose hepática	Alta probabilidade de F3 ou F4

Legenda: APRI: índice de relação aspartato aminotransferase sobre plaquetas; FIB4: Fibrosis-4<sup>2</sup>.

Fonte: Brasil<sup>2</sup>.

Devido à maior praticidade, disponibilidade e menor custo, os métodos APRI e FIB4 devem ser preferencialmente indicados para o estadiamento da doença hepática<sup>2</sup>. Os escores APRI e FIB4 são baseados nos resultados dos biomarcadores, AST, ALT, plaquetas sendo que o escore APRI tende a ser mais específico (75 a 94%) e o escore FIB4 mais sensível (90%). A tabela 3 mostra as faixas de resultado dos biomarcadores e o estadiamento de fibrose avançada e cirrose hepática.

#### 4.8. Manifestações Extrahepáticas

A infecção crônica pelo HCV, vírus hepatotrópico e as complicações de evolução para cirrose ou Car-

cinoma hepatocelular, podem estar relacionadas com até 350.000 mortes por ano em todo mundo. Paralelo a isso, o HCV é conhecido por ser o vírus associado a inúmeras manifestações extra-hepáticas. Várias dessas apresentações, como a crioglobulinemia, vasculites, doença cardiovascular e diabetes tipo 2, podem afetar substancialmente a morbidade, qualidade de vida e mortalidade desses indivíduos<sup>3</sup>. Estudo que acompanhou 321 infectados crônica pelo HCV demonstrou que 122 pacientes (38%) apresentaram pelo menos um tipo de manifestações extrahepáticas ao longo de sua evolução<sup>37</sup>. A tabela 3 mostra os resultados parciais deste estudo.

**Tabela 3.** Manifestações extrahepáticas de 321 pacientes HCV

Manifestações Clínicas	Manifestação presente	%
<b>Envolvimento da pele</b>		
Púrpura	21	7%
Fenômeno de Raynaud	21	7%
Vasculites cutâneas	19	6%
Prurido	20	6%
Psoríase	06	2%
Porfíria cutânea tarda	03	1%
Líquen plano	03	1%
Ao menos 1 manifestação de pele	55	17%

Manifestações Clínicas	Manifestação presente	%
Envolvimento reumatológico		
Artralgia	60	19
Artrite	06	2
Mialgia	31	2
Envolvimento neurológico		
Neuropatia sensorial	28	9
Neuropatia motora	15	5
Miscelânea		
Síndrome SICCA (boca)	40	12
Síndrome SICCA (olho)	32	10
Hipertensão	32	10
Uveítes	02	1
Geral		
Ao menos 1 manifestação clínica	122	38

Fonte: Adaptado de Cacoub *et al.*<sup>37</sup>.

Existe atualmente considerável evidência de que a infecção pelo HCV é um fator de risco não tradicional e modificável para o desenvolvimento da doença cardiovascular<sup>38</sup>. Estudos observacionais demonstraram aumento da prevalência em pacientes com HCV de AVC, IAM, DAC, DOAP, Miocardite e Insuficiência cardíaca. Várias Meta análises também mostraram associação entre a infecção pelo HCV com eventos neurológicos e cardiovasculares. O risco dessa ocorrência parece estar aumentado quando da presença de HAS e DM<sup>39</sup>.

Estudos demonstram a relação entre o tratamento do HCV e a diminuição das manifestações extrahepática<sup>26</sup>. O advento dos AAD e a potencial cura da grande maioria desses pacientes, tem evidenciado a diminuição dos casos de síndrome coronariana aguda (SCA), doença cardiovascular (DCV), resistência insulínica e diabetes tipo 2 (DM2), bem como as demais manifestações clínicas nessa população<sup>40</sup>.

## 5. Discussão

As alterações produzidas pelo HCV decorrente dos seus efeitos inflamatórios, imunológicos e dismetabolitos ocorrem ao longo de anos, são progressivas e possuem um comportamento de envolvimento orgânico sistêmico. A evolução para fibrose e cirrose hepática que tendem a ser o fenômeno de maior destaque nessa patologia ocorrem simultaneamente a uma série de outras alterações possíveis que muitas vezes serão a expressão clínica inicial da doença. É importante que as diferentes especialidades médicas tenham o conheci-

mento desse comportamento variado que o HCV pode apresentar, até porque essas múltiplas formas de apresentação podem possibilitar a suspeição clínica inicial ou mesmo estabelecer um diagnóstico mais precoce.

A utilização dos biomarcadores hepáticos como o APRI e FIB4, vem se mostrando há muitos anos úteis na avaliação do comprometimento hepático. Novas perspectivas tem demonstrado utilidade desses marcadores para indicar também uma maior possibilidade de envolvimento vascular, a presença de aterosclerose e consequentemente maior RCV que essa população está exposta. Mais estudos são necessários para a melhor caracterização da associação entre biomarcadores e a estratificação do risco cardiovascular.

## 6. Conclusão

Essa revisão narrativa propôs-se a descrever os diferentes aspectos clínicos da infecção pelo HCV desde a descoberta do vírus, suas principais características, epidemiologia, diagnóstico laboratorial, manifestações clínicas e avaliação do comprometimento hepático. Demos ênfase especial ao comprometimento extra-hepático pela frequência e variabilidade na forma de apresentação e aos biomarcadores hepáticos por constituírem estratificadores de avaliação simples, amplamente disponíveis, eficazes e de baixo custo. O paciente HCV deve ser analisado considerando sua capacidade potencial de comprometimento sistêmico e como tal, os diversos órgãos e sistemas devem sempre ser investigados quando da presença desta infecção.

## Referências

1. Choo, Q.L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):359-62.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde. 2019. Disponível em: <[https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2017/hepatites-virais/pcdt\\_hepatite\\_c\\_06\\_2019\\_isbn.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2017/hepatites-virais/pcdt_hepatite_c_06_2019_isbn.pdf/view)>. Acesso em: 08 mar. 2023.
3. Cacoub, P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1038-1052.
4. Manns, M.P.; Maasoumy, B. Breakthroughs in hepatitis C research: from discovery to cure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Aug;19(8):533-550.
5. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global preva-

- lence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Mar;2(3):161-176.
6. Paintsil, E. et al. Survival of hepatitis C virus in springs: implication for transmission among injection drug user. *J Infect Dis.* 2010 Oct 1;202(7):984-90.
  7. Thiel, H-J. et al. Flaviviridae. In: King, A.M.Q. et al. (Eds.). *Virus Taxonomy.* Elsevier, 2012.
  8. Fields, B.N.; Knipe, D.M.; Howley, P.M. *Fields' Virology.* 5ª ed, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
  9. Simmonds, P. *Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013;369:1-15.
  10. Smith, D.B. et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014 Jan;59(1):318-27.
  11. Messina, J.P. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015 Jan;61(1):77-87.
  12. Campiotto, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2005 Jan;38(1):41-9.
  13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Nota Técnica nº 30/2023-CGAHV/DVIAHV/SVSA/MS. 2023a. Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/notas-tecnicas/2023/nota-tecnica-no-30-sei\\_ms-0031654799.pdf/@download/file/Nota%20T%C3%A9cnica%20n%C2%BA%2030%20SEI\\_MS%20-%200031654799.pdf](https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/notas-tecnicas/2023/nota-tecnica-no-30-sei_ms-0031654799.pdf/@download/file/Nota%20T%C3%A9cnica%20n%C2%BA%2030%20SEI_MS%20-%200031654799.pdf). Acesso em: 26 mar. 2023.
  14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a.
  15. WHO. World Health Organization. Hepatitis C. Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Acesso em: 08 mar. 2023.
  16. Pietschmann, T.; Brown, R.J.P. Hepatitis C Virus. *Trends Microbiol* 2019;27(4):379-80.
  17. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 May;7(5):396-415.
  18. AASLD-IDSAs HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSAs Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2018 Oct 30;67(10):1477-1492.
  19. Brasil. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais 2021. 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: 08 mar. 2023.
  20. Benzaken, A. et al. Hepatitis C elimination by 2030 is feasible in Brazil: a mathematical modelling approach. *J Hepatol.* 2018;68:S193.
  21. Oliver, J.C. et al. Hepatite C: prevenção e diagnóstico. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde* 2013;1(11):19-29.
  22. Westbrook, R.H.; Dusheiko, G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(1):S58-68.
  23. Van de Laar, T.J. et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS.* 2010;24(12):1799-812.
  24. Brasil. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais 2022. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2022-numero-especial>. Acesso em: 26 mar. 2023.
  25. Strauss, E. História Natural da Hepatite C - Fatores de Progressão. Avaliação Prognóstica da Hepatite C Crônica. In: Focaccia, R. (Eds). *Tratado de Hepatites Virais e Doenças Associadas.* 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013. p. 453-470.
  26. Adinolfi, L.E.; Rinaldi, L.; Nevola, R. Chronic hepatitis C, atherosclerosis and cardiovascular disease: what impact of direct-acting antiviral treatments? *World J Gastroenterol.* 2018;24:4617-21.
  27. Grebely, J.; Matthews, G.V; Dore, G.J. Treatment of acute HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8:265.
  28. AASLD/IDSAs. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSAs recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology.* 2015;62(3):932-54.
  29. AASLD/IDSAs. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance Panel: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. [On-line], AASLD/IDSAs, 2017, p. 247.
  30. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66(1):153-94.
  31. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. 2018a. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>. Acesso em: 08 mar. 2023.
  32. Chung, R.T. et al. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSAs Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2018;67:1477-92.
  33. Kelly, M.L. et al. Capacity of non invasive hepatic fibrosis algorithms to replace transient elastography to exclude cirrhosis in people with hepatitis c virus infection: A multi centre observational study. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192763.
  34. Köksal, I. et al. Diagnostic value of serum biomarkers for fibrosis in CHC. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29:464-72.
  35. Sripongpun, P. et al. Evaluation of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis 4 scores for hepatic fibrosis assessment compared with transient elastography in chronic hepatitis C patients. *JGH Open.* 2019;4(1):69-74.
  36. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69:461-511.
  37. Cacoub, P. et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. Medicine.* 2000;79(1):47.
  38. Butt, A.A. et al. Risk of acute myocardial infarction among hepatitis C virus (HCV)-positive and HCV-negative men at various lipid levels: results from ERCHIVES. *Clin Infect Dis.* 2017;65:557-565.
  39. Petta, S. et al. Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: a meta analysis of observational studies. *Gastroenterology.* 2016;150:145-155.e4.
  40. Negro, F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol.* 2014;61:S69-S78.

# Revisão dos Aspectos Clínicos do Comprometimento Cardiovascular na Hepatite pelo vírus C

Marco Antônio Copello<sup>1</sup>, Ana Luiza Copello<sup>2</sup>, Marcus Vinícius Copello<sup>3</sup>, Max Kopti Fakoury<sup>4</sup>, Fábio de Souza<sup>5</sup>, Carlos Eduardo Brandão Mello<sup>6</sup>

## Resumo

**Introdução:** Estima-se que tenhamos no mundo 58 milhões de pessoas infectadas pelo HCV. No Brasil, o cenário é de igual relevância com 280 mil novos casos registrados em 2021. Esses dados explicam porque a Hepatite C permanece como grave problema de saúde pública no Brasil e em todo mundo. O fígado é o órgão predominantemente acometido. Entre as possíveis complicações extra-hepáticas descritas, encontra-se a aterosclerose. A infecção pelo HCV é considerada um fator de risco cardiovascular independente. **Objetivos:** Esta revisão narrativa analisa uma forma de manifestação extra-hepática produzido pelo HCV que é o comprometimento cardiovascular. **Métodos:** Foram analisados artigos de revisão da literatura médica, utilizando o banco de dados do PUBMED, com ênfase especial ao aspecto da interação entre o vírus C e desenvolvimento da aterosclerose. **Resultados:** A partir das publicações dos ensaios clínicos randomizados, das revisões sistemáticas e das metanálises, ficou bem definido a relação entre o HCV, aterosclerose, e o maior risco cardiovascular. **Conclusões:** Ao longo dessas quase 4 décadas, houve crescimento no conhecimento sobre o HCV em vários aspectos e a luz da literatura atual, está bem definido o maior risco cardiovascular a que essa população encontra-se exposta.

**Palavras-chave:** HCV, risco cardiovascular, aterosclerose.

## Review of Clinical Aspects of Cardiovascular Involvement in Hepatitis Virus C (HCV)

### Abstract

**Introduction:** It is estimated that we have 58 million people infected with HCV in the world. In Brazil, the scenario is of equal relevance with 280 thousand new cases registered in 2021. These data explain why Hepatitis C remains a serious public health problem in Brazil and around the world. The liver is the predominantly affected organ. Among the possible extrahepatic complications described is atherosclerosis. HCV infection is considered an independent cardiovascular risk factor. **Objectives:** This narrative review analyzes a form of extrahepatic manifestation that is the cardiovascular impairment produced by HCV. **Methods:** Review articles of the medical literature were analyzed, using the PUBMED database, with special emphasis on the aspect of the interaction between the C virus and the development of atherosclerosis. **Results:** From the publications of randomized clinical trials, systematic reviews and meta-analyses, the relationship between HCV, atherosclerosis, and increased cardiovascular risk was well defined. **Conclusions:** Over these almost four decades, there has been growth in knowledge about HCV

### Correspondência

Marco Antônio Copello  
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle  
Rua Mariz e Barros 775 - Tijuca  
20270-004 - Rio de Janeiro/RJ  
Brasil  
E-mail: macopello.brazil@uol.com.br

<sup>1</sup>Médico Intensivista do CTI/HUGG. Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em HIV/AIDS e Hepatites Virais, CCBS/UNIRIO. <sup>2</sup>Médica Residente de Clínica Médica do HUGG/UNIRIO. <sup>3</sup>Médico Segundo Tenente Qocon Med Aer - Hospital de Aeronáutica dos Afonsos. <sup>4</sup>Médico do Departamento de Medicina Interna do HUGG/UNIRIO. <sup>5</sup>Médico, Professor Adjunto de Cardiologia da EMC/UNIRIO. <sup>6</sup>Professor Titular do Departamento de Clínica Médica e da Disciplina de Gastroenterologia da EMC/UNIRIO.

in several aspects and in light of current literature, the greatest cardiovascular risk to which this population is exposed is well defined.

**Keywords:** HCV, cardiovascular risk, atherosclerosis.

## 1. Introdução

A hepatite pelo vírus C (HCV) é importante causa de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular em todo o mundo. Após a descoberta do HCV por Choo *et al.*<sup>1</sup> e das formas de contágio, tornou-se obrigatória a sorologia para doadores de sangue a partir de 1993. Mesmo assim, a Hepatite C permanece, ainda, como grave problema de saúde pública no Brasil e em todo mundo<sup>2</sup>.

Embora o comprometimento hepático, seja a manifestação de maior destaque, são bem conhecidas também as chamadas manifestações extra hepáticas<sup>3</sup>. Uma dessas manifestações é o desenvolvimento da aterosclerose<sup>4-6</sup>. Considera-se que a infecção pelo HCV seja um novo fator de risco cardiovascular independente<sup>7</sup>. A aterosclerose ocorreria pela ação direta do vírus, invadindo o vaso sanguíneo, bem como do processo inflamatório crônico e alterações metabólicas associadas. Esses fatores agindo em conjunto acabariam promovendo aumento do risco cardiovascular e de eventos clínicos<sup>8</sup>.

Analisamos nesse artigo de revisão narrativa sobre o HCV a manifestação extra-hepática do desenvolvimento da aterosclerose. Encontra-se bem definido o maior risco cardiovascular a que essa população está exposta, com base ao estímulo da aterosclerose induzida pelo vírus por mecanismos múltiplos e associados a qual iremos abordar.

## 2. Objetivos

Revisão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos com o HCV que explicariam a presença de maior risco cardiovascular (RCV). Revisão dos estudos da literatura que associam o HCV com o maior risco cardiovascular (RCV).

## 3. Metodologia

O estudo consiste de uma revisão narrativa sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos que explicariam o maior risco cardiovascular que os pacientes HCV apresentam. Foi feita uma revisão dos dados da literatura que associam o HCV com o maior risco cardiovascular.

A revisão narrativa é uma análise crítica da literatura que se adequa a essa proposta de pesquisa. Esse método possui uma maior flexibilidade nos critérios de confecção e sistematização no desenvolvimento da pesquisa, se estabelecendo nos registros documentais

existentes.

O levantamento bibliográfico consultou referências sobre o tema nas bases de dados do PubMed. O período do levantamento ocorreu de fevereiro de 2022 a janeiro de 2023. Foram utilizados nesse trabalho os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): HCV, cardiovascular risk, atherosclerosis e seus respectivos correspondentes em português, combinados entre si por operadores booleanos "AND" e "OR".

A coleta de dados e a seleção dos artigos teve como critérios de inclusão: artigo original, disponibilizado na íntegra (free full text), no idioma de língua portuguesa ou inglesa, cujo objeto de estudo fosse de interesse desta revisão narrativa e que estivesse disponível em formato eletrônico na base de dados, publicado nos últimos 10 anos. Os critérios de exclusão foram: artigos de relato de experiência, opinião de autoridades e relatórios de comitês de especialistas, editoriais e artigos que tratassem de situações relacionadas a doenças ou medicamentos específicos.

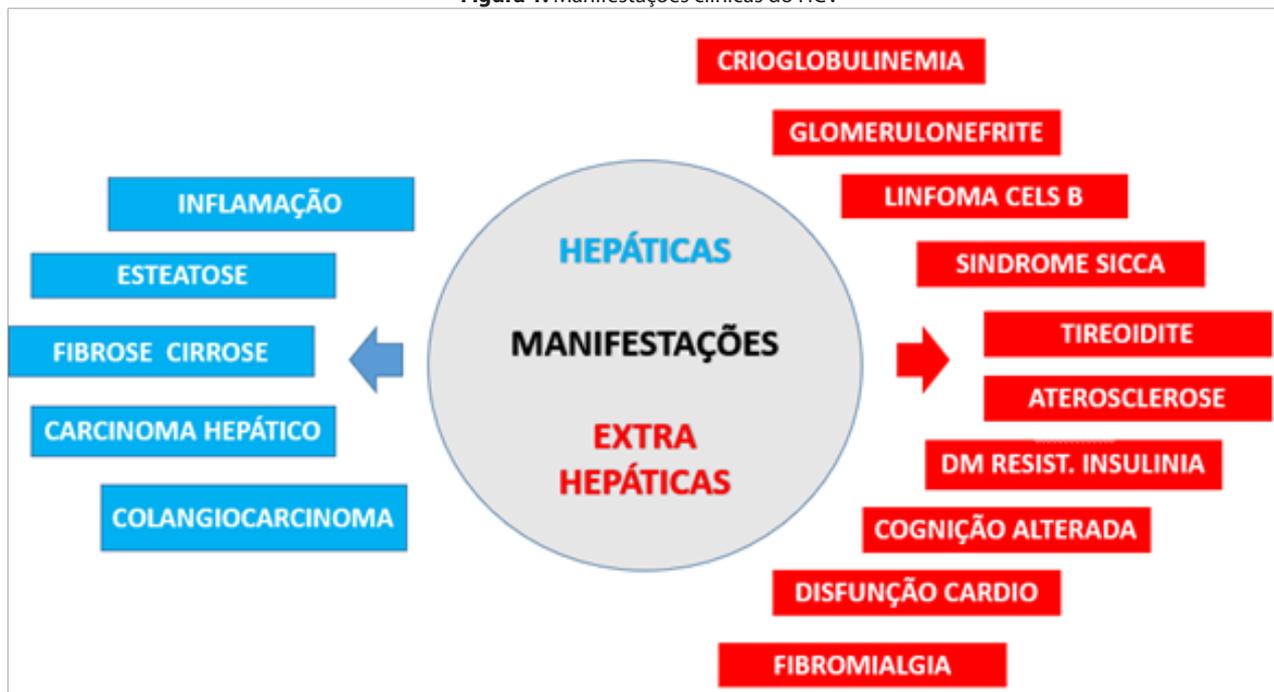
Os artigos selecionados foram revisados e organizados em planilha no software Excel© conforme o ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões. Pela natureza do estudo, os dados extraídos não foram combinados estatisticamente, sobretudo devido à heterogeneidade metodológica e dos desenhos dos estudos envolvidos.

Devido ao tipo de estudo não envolver experiências com seres humanos, não houve a necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme Resolução CNS nº 466/2012 que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

## 4. HCV E Comprometimento Cardiovascular

Embora o comprometimento hepático, seja a manifestação de maior destaque, são bem conhecidas também as chamadas manifestações extra-hepáticas<sup>3</sup> conforme mostra a figura 1. Uma dessas manifestações é o desenvolvimento da aterosclerose<sup>4-6</sup>. Considera-se que a infecção pelo HCV seja um novo fator de risco cardiovascular independente<sup>7</sup>. A aterosclerose ocorreria pela ação direta do vírus, invadindo o vaso sanguíneo, bem como do processo inflamatório crônico e alterações metabólicas associadas. Esses fatores agindo em conjunto acabariam promovendo aumento do risco cardiovascular e de eventos clínicos<sup>8</sup>.

Figura 1. Manifestações clínicas do HCV



Fonte: Adaptado de Negro<sup>9</sup>.

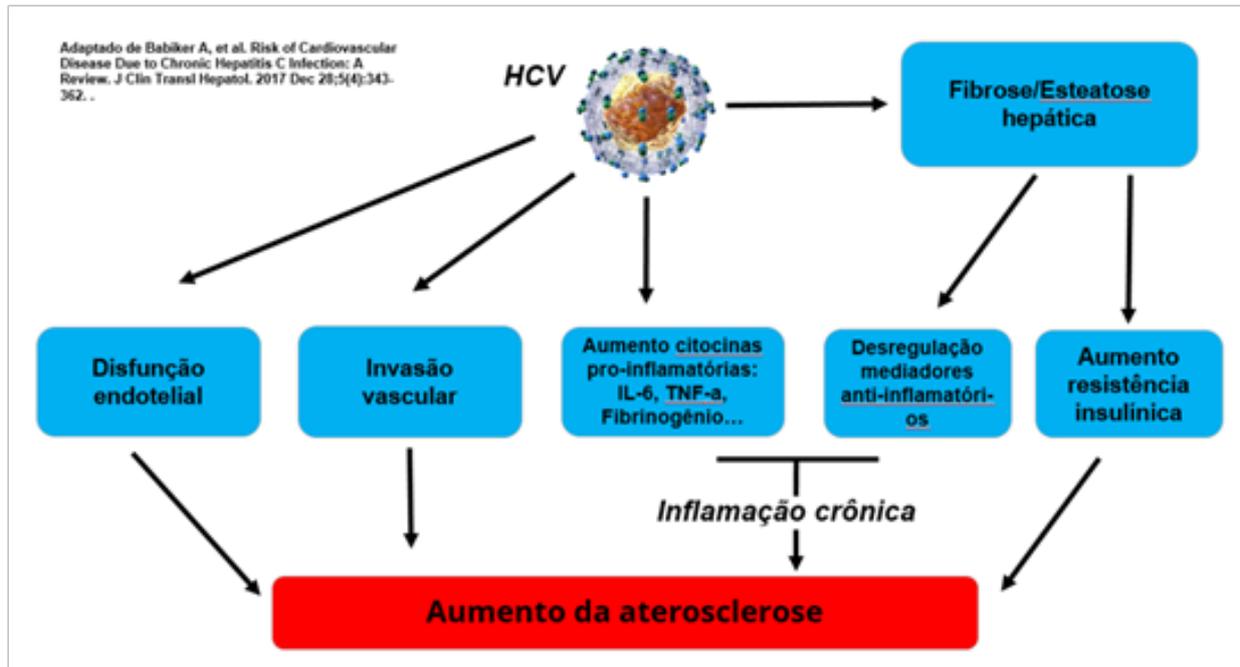
Vários estudos tentaram estabelecer uma relação entre a infecção pelo HCV, com o aumento da mortalidade cardiovascular, doença arterial coronariana (DAC), risco de AVC e a ocorrência de aterosclerose carotídea<sup>10-13</sup>. Na maioria das vezes essa relação foi positiva, embora a literatura médica tenha mostrado em alguns trabalhos no passado a ausência dessa correlação, tornando essa afirmativa conflitante. Atribui-se atualmente que os resultados negativos tenham ocorrido por problemas metodológicos desses trabalhos, relacionados a escolha do tipo de estudo equivocada para as conclusões extraídas, desenho de estudo não apropriado, tempo de observação curto, heterogeneidade do grupo estudado, entre outros aspectos.

Muitos mecanismos são considerados para explicar a relação entre a infecção pelo HCV e o desenvolvimento da aterosclerose, entre eles a alteração da homeostase do ferro, aumento de estresse oxidativo,

indução a esteatose hepática levando ao agravamento da resistência insulínica e outras anormalidades metabólicas, ativação imunológica, reação inflamatória associada ao balanço de citocinas<sup>14</sup>. Há de se considerar também a invasão direta da parede arterial pelo HCV e sua replicação local<sup>15,16</sup>, o grau de fibrose hepática presente, desbalanço da imunidade humoral e celular, hiperhomocisteinemia<sup>17</sup>. Vários mediadores inflamatórios encontram-se aumentados neste contexto, entre eles a interleucina 6, fator de necrose tumoral, proteína C reativa, fibrinogênio<sup>18</sup>. Uma vez que o indivíduo seja tratado e alcance a RVS, observa-se diminuição desses marcadores inflamatórios, bem como, identifica-se melhora da disfunção endotelial. A carga viral, o grau de esteatose e a fibrose hepática parecem se relacionar com o desenvolvimento da aterosclerose.

A figura 2 demonstra a interação de muitos desses fatores envolvidos.

Figura 2. Risco de doença cardiovascular na infecção por HCV



Fonte: Adaptado de Babiker *et al.*<sup>19</sup>.

## 5. Revisão dos estudos sobre HCV e RCV

A doença aterosclerótica subclínica que corresponde a lesão estrutural antes da manifestação sintomática de aterosclerose vem sendo amplamente estudada em pacientes com HCV. A avaliação do espessamento médio intimal das carótidas (EMIC), que é um método validado para detecção de aterosclerose, e que se relaciona com DAC e eventos cardiovasculares, vem sendo motivo de análise e evidenciou alteração na população dos pacientes com HCV.

Estudos japoneses do início dos anos 2000 (20,21) já chamavam atenção para associação entre HCV e risco aumentado de aterosclerose. Os trabalhos evidenciavam que pacientes com sorologia positiva apresentavam aumento de frequência de placa carotídea (PC) e EMIC. Dois estudos italianos alguns anos depois também mostraram que a infecção por HCV era um preditor de aumento do EMIC<sup>22,23</sup>.

O estudo de Adinolfi *et al.*<sup>24</sup> demonstrou que a infecção crônica pelo HCV provoca aumento de prevalência de aterosclerose carotídea e aumento do EMIC quando comparado com indivíduos normais, pacientes com HBV ou esteato hepatite não alcoólica. A infecção ativa crônica pelo HCV aparece como fator de risco independente para o desenvolvimento do AVC e aumento de risco para doença cardíaca isquêmica. O risco de evento cardiovascular é mais alto nos pacientes infectados pelo HCV que os indivíduos controle, sem infecção, independente da gravidade da doença hepática ou dos fatores de risco cardiovascular comuns. A prevalência de aterosclerose carotídea é aumentada quando da presença concomitante de HCV e esteatose, e menos frequentemente identificada quando a esteatose está ausente. Em análise multivariada, a esteatose associada

ao HCV é um fator de risco independente para aterosclerose carotídea<sup>24</sup>. Essa tendência ao maior risco de aterosclerose ocorre mesmo com um perfil lipídico mais favorável e a menor incidência de síndrome metabólica, que é um achado comum de ocorrer nesse grupo de pacientes<sup>24</sup>.

Um estudo dos EUA de 2009 mostrou maior tendência de pacientes com HCV em desenvolver IC e uma maior mortalidade associada<sup>25</sup>. O marcador biológico BNP, que é utilizado para avaliação da função cardíaca e também como fator prognóstico, tende a estar aumentado nos pacientes HCV positivo em relação a população geral.

Já foram identificados receptores de HCN-RNA em células endoteliais de tecido cerebral de indivíduos infectados, assim como o vírus C já teve material genético evidenciado na placa carotídea. Esses achados sugerem que a atividade local do HCV, tem envolvimento na agressão das células da parede das artérias<sup>26</sup>.

A revisão sistemática realizada em 2016<sup>27</sup> em função dos resultados conflitantes da época relacionados ao risco de aterosclerose coronariana e HCV, avaliou 274 publicações e selecionou 10 estudos para realização de meta análise e identificou-se que o risco de pessoa infectada pelo HCV desenvolver DAC é 3 vezes maior que na ausência do vírus. A aterosclerose coronariana também se mostrou mais severa, concluindo que o HCV está aparentemente associado com maior risco de ocorrência de coronariopatia e, também provavelmente com maior severidade da aterosclerose coronariana. A concordância vista repetidamente nos trabalhos entre o maior grau de aterosclerose carotídea e a progressão da fibrose hepática nesses pacientes é uma confirmação dessa fisiopatologia compartilhada.

Outra meta análise italiana<sup>28</sup>, reunindo 22 es-

tudos, conseguiu identificar no grupo de pacientes infectados com HCV um aumento da mortalidade de origem cardiovascular, maior número de placas carotídeas e eventos cérebro vasculares. Em relação ao resultado de eventos neurológicos, houve heterogeneidade dos achados, sendo encontrada uma maior relação quando presentes também Diabetes e HAS. Paciente com HCV positivo tiveram maior incidência de DM, resistência insulínica e esteatose hepática. Nesta revisão em relação a mortalidade cardiovascular, 2 entre 3 estudos mostraram significativo aumento no grupo HCV. De 9 estudos, 8 se relacionaram com maior número de placa carotídea nos pacientes com HCV. Em relação a eventos cérebro vasculares, 5 entre 8 estudos evidenciaram aumento na incidência do grupo de HCV. A conclusão da meta-análise mostrou um nítido aumento da mortalidade cardiovascular relacionada a presença do HCV, aumento em 2 vezes a chance de identificação de placa carotídea e de EMIC no grupo HCV positivo. Esse risco cardiovascular encontra-se aumentado principalmente quando associado aos fatores de risco HAS, DM e tabagismo<sup>28</sup>.

A revisão realizada por Ambrosino *et al.*<sup>26</sup> também confirmou esses achados. O pesquisador selecionou 27 artigos totalizando avaliação de 297.613 pacientes HCV positivos contra 557.814 pacientes controle HCV negativos. Ele concluiu que o grupo com HCV experimentou risco aumentado de doença cardiovascular e esses achados apontam para a necessidade de estratégias preventivas específicas para esse grupo de pacientes, como por exemplo, a avaliação seriada pelo USC do EMIC nessa população. A presença de cirrose hepática, estabelece um risco cardiovascular e cerebrovascular aumentado em relação a infecção pelo HCV<sup>26</sup>.

Meta-análises de Huang, Kang e Zhao<sup>29</sup> com 6 estudos e Ambrosino *et al.*<sup>26</sup> com 13 estudos concluíram que HCV relaciona-se a risco aumentado de AVC.

Por muito tempo, atribuiu-se a presença da cirrose hepática, um potencial efeito de proteção em relação ao desenvolvimento de aterosclerose, devido a redução dos fatores de coagulação, trombocitopenia, disfunção plaquetária, tendência a níveis tensionais mais baixos, diminuição das taxas de lipídeos plasmáticos e aumento do estrogênio circulante. Os últimos estudos contrariaram essa premissa e demonstraram que a cirrose, na verdade, acelera o processo de aterosclerose, aumenta a formação de placa aterosclerótica e eleva a morbi-mortalidade cardiovascular<sup>26</sup>. O paciente com cirrose em estágio avançado, numa fase tardia, descompensada e que cursa com alterações dos fatores de coagulação e disfunção hepática, parece adquirir algum grau de proteção cardiovascular, mas esse período é muito curto em relação ao das décadas anteriores onde todos os fenômenos clínicos seriam pró-trombóticos<sup>26</sup>.

O estudo ERCHIVES<sup>30</sup>, avaliou o risco de IAM em pacientes com e sem infecção pelo HCV e os diferentes níveis de colesterol sanguíneo. Foi analisado um total de 85.863 pessoas, no período de 2001 a 2015 e a conclusão estabelecida foi de que a população HCV positiva tem risco maior de IAM. O risco é ainda mais pronunciado, se os níveis de colesterol e LDL colesterol forem aumentados e o risco esteve mais presente, no grupo

de indivíduos mais jovens. A terapia com estatinas e a redução dos níveis de lipídios plasmáticos, reduziram o risco nessa população em níveis mais acentuados que na população geral<sup>30</sup>. Pacientes com HCV tendem a ter níveis plasmáticos de colesterol mais baixos que o da população geral. Quanto mais avançada é a doença hepática relacionada ao HCV, menores são os níveis de lipídios encontrados. Isso poderia sugerir um efeito protetor do HCV em relação a doença aterosclerótica, no entanto, os estudos não confirmaram esse raciocínio e pelo contrário, a população de pacientes com HCV apresenta maior incidência de aterosclerose e de todas as doenças secundárias a ela, como DAC, IC e AVC, mostrando que outros mecanismos estão envolvidos prioritariamente na gênese desse processo. Os achados desse estudo sugerem que para a população de HCV, as metas de controle do colesterol e LDL devam ser ajustadas levando em conta o maior risco que essa população mostrou estar exposta<sup>30</sup>.

Um fato interessante é que o tratamento bem-sucedido da infecção pelo HCV correlaciona-se a redução do EMIC, porém não parece alterar a placa carotídea já estabelecida, mostrando a relevância do tratamento precoce<sup>31,32</sup>.

A disfunção endotelial representa a primeira e mais importante mudança patogênica que leva a doença cardiovascular, caracterizada por déficit no óxido nítrico, adesão plaquetária e leucocitária, produção de citocinas pró-inflamatórias, aumento da permeabilidade para lipoproteínas oxidadas e formação de placa. O tratamento com AAD melhora a disfunção endotelial medida pela dilatação induzida por fluxo nos pacientes HCV positivos<sup>8</sup>.

Vasculites representam uma causa rara, porém importante, para eventos cardiovasculares, principalmente quando associados a crioglobulinemia que é um achado frequente na população de HCV. A precipitação de imunocomplexos circulantes induzidas por frio podem ocorrer em vários órgãos e tecidos.

## 6. HCV, Resistência Insulínica e Diabetes Mellitus

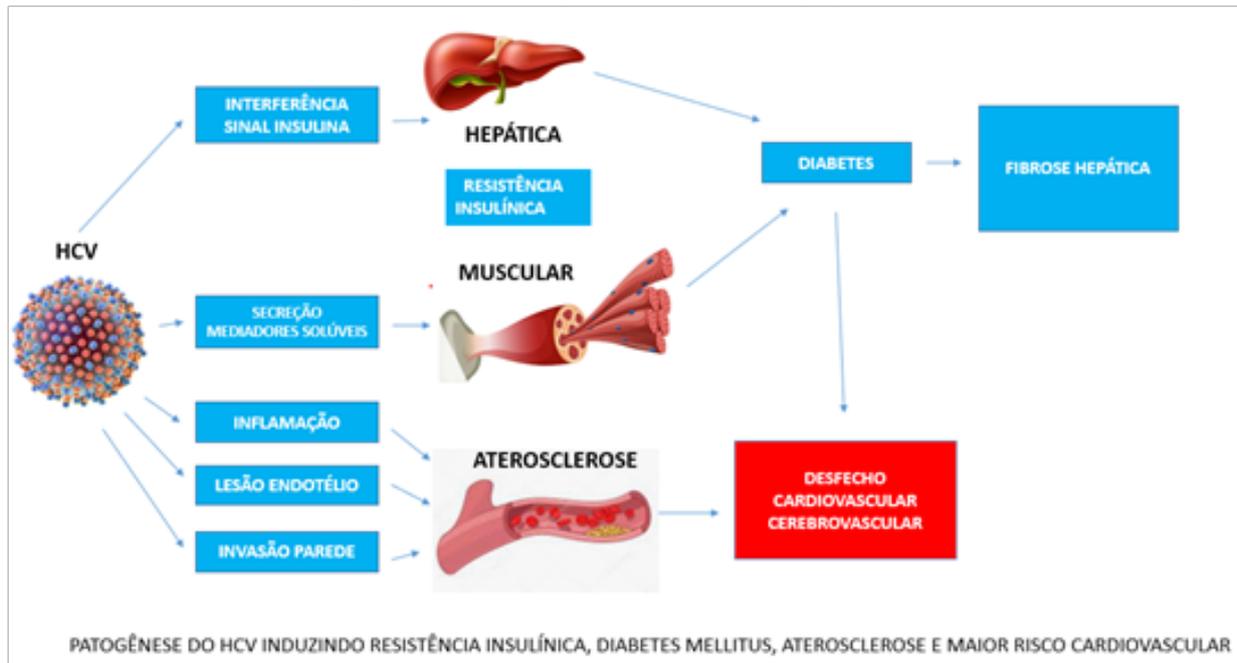
Existe uma incidência aumentada de DM tipo 2 em infectados crônicos pelo HCV. Essa manifestação é uma consequência das alterações hepáticas produzidas pela infecção bem como pela resistência periférica a insulina<sup>33</sup>. Os mecanismos envolvidos considerados seriam a ação direta do vírus, citocinas pró-inflamatórias e outros processos imuno-mediados<sup>34</sup>. A resistência insulínica é o principal fator que explica a maior incidência de DM2 e se relaciona positivamente com o grau de fibrose e cirrose hepática envolvido, com a disfunção endotelial, inflamação persistente e o balanço lipídico que promovem aterosclerose. Pacientes com HCV e cirrose, tem risco aumentado de diabetes mellitus. Pacientes com cirrose de outras etiologias distintas ao vírus C, não parecem apresentar uma tendência tão marcada ao desenvolvimento do DM. Indivíduos infectados pelo HCV, mesmo na ausência de cirrose, apresentam tendência ao desenvolvimento de DM. Uma meta-análise reunindo 34 estudos estabeleceu uma relação

bem definida entre a presença de infecção pelo HCV e a presença de Diabetes. Essa revisão estimou que o risco de apresentar diabetes mellitus está aumentado em até 70% nos portadores de HCV<sup>35</sup>. O tratamento com os AAD e naqueles que atingem a RVS leva a melhor con-

trole glicêmico na população de diabéticos HCV positivo<sup>36</sup>.

A figura 3 apresenta os mecanismos propostos para a doença cardiovascular associadas a infecção por HCV.

**Figura 3.** Risco de doença cardiovascular na infecção por HCV



Fonte: Adaptado de Negro<sup>9</sup>.

## 7. Visão atual da relação entre HCV e aterosclerose

Existe atualmente considerável evidência de que a infecção pelo HCV é um fator de risco não tradicional e modificável para o desenvolvimento da doença cardiovascular<sup>30</sup>. Estudos observacionais demonstraram aumento da prevalência em pacientes com HCV de AVC, IAM, DAC, DOAP, Miocardite e Insuficiência cardíaca. Várias Meta análises também mostraram associação entre a infecção pelo HCV com eventos neurológicos e cardiovasculares. O risco dessa ocorrência parece estar aumentado quando da presença de HAS e DM<sup>28</sup>.

Dois estudos prospectivos caso controle<sup>24,38</sup>, mostraram que a erradicação da infecção pelo HCV é um fator independente para a redução de evento cardiovascular. Esse estudo estimou que a cada 55 pacien-

tes tratados, ocorreria prevenção de 1 evento cardiovascular<sup>38</sup>.

## 8. Conclusão

Até a presente data, existe substrato robusto documentado na literatura médica para se afirmar que a infecção pelo HCV ocasiona maior risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular subclínica evidenciada pelo EMIC e PC, bem como a doença já manifesta, nas diferentes formas de apresentação da doença cardiovascular. Os escores de coronariografia na DAC se mostraram mais alterados nos indivíduos com HCV. Também ficou bem demonstrado o risco de doença cérebro vascular. O risco de evento neurológico e mortalidade consequente são maiores nessa população.

### Referências

1. Choo, Q.L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):359-62.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde. 2019. Disponível em: <[https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2017/hepatites-virais/pcdt\\_hepatite\\_c\\_06\\_2019\\_isbn.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2017/hepatites-virais/pcdt_hepatite_c_06_2019_isbn.pdf/view)>. Acesso em: 08 mar. 2023.
3. Cacoub, P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1038-1052.
4. Aslam, F.; Alam, M.; Lakkis, N.M. Hepatitis C and carotid atherosclerosis: a retrospective analysis. *Atherosclerosis*. 2010;209:340-3.
5. Ishizaka, N.; Ishizaka, Y.; Yamkado, M. Atherosclerosis As a Possible Extrahepatic Manifestation of Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8(Suppl 3):1-5.
6. Petta, S. et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. *Hepatology*. 2012;55:1317-23.
7. Revuelto Artigas, T. et al. Chronic hepatitis C infection: An independent risk factor for subclinical atheromatosis *Rev Clin Esp*. 2019b;219(6):293-302b.
8. Domont, F.; Cacoub, P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? *Liver Int*. 2016;36(5):621-

- 7.
9. Negro, F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol.* 2014;61:S69-S78.
10. Adinolfi, L.E. et al. Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke. *Atherosclerosis.* 2013;231:22-6.
11. Butt, A.A. et al. Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. *Clin Infect Dis.* 2009;49:225-32.
12. Lee, M-H. et al. Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2010;41:2894-900.
13. Pothineni, N.V. et al. Impact of hepatitis C seropositivity on the risk of coronary heart disease events. *Am J Cardiol.* 2014;114(12):1841-5.
14. Cacoub, P. Hepatitis C virus infection, a new modifiable cardiovascular risk factor. *Gastroenterology.* 2019;156:862-4.
15. Boddi, M. et al. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *J Clin Virol.* 2010;47:72-5.
16. Fletcher, N.F. et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology.* 2012;142:634-643.
17. Negro, F. et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2015;149:1345-60.
18. Oliveira, C.P.M.S. et al. Effects of hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: a comparative study. *Int J Cardiol.* 2013;164:221-6.
19. Babiker, A. et al. Risk of Cardiovascular Disease Due to Chronic Hepatitis C Infection: A Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(4):343-62.
20. Ishizaka, N. et al. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet.* 2002;359:133-5.
21. Ishizaka, Y. et al. Association between hepatitis C virus core protein and carotid atherosclerosis. *Circ J.* 2003;67:26-30.
22. Boddi, M. et al. HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV RNA localization in human carotid plaques. *Dig Liver Dis.* 2007;39(Suppl. 1):S55-60.
23. Targher, G. et al. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *J Hepatol.* 2007;46:1126-32.
24. Adinolfi, L.E. et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2014;20(13):3410-7.
25. Tsui, J.I. et al. Association of hepatitis C virus seropositivity with inflammatory markers and heart failure in persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul study. *J Card Fail.* 2009;15:451-56.
26. Ambrosino, P. et al. The risk of coronary artery disease and cerebrovascular disease in patients with hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;221:746-54.
27. Olubamwo, O.O. et al. Hepatitis C and risk of coronary atherosclerosis - A systematic review. *Public Health.* 2016;138:12-25.
28. Petta, S. et al. Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: a meta analysis of observational studies. *Gastroenterology.* 2016;150:145-155. e4.
29. Huang, H.; Kang, R.; Zhao, Z. Hepatitis C virus infection and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e81305.
30. Butt, A.A. et al. Risk of acute myocardial infarction among hepatitis C virus (HCV)-positive and HCV-negative men at various lipid levels: results from ERCHIVES. *Clin Infect Dis.* 2017;65:557-65.
31. Petta, S. et al. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatol.* 2018;69:18-24.
32. Revuelto Artigas, T. et al. Antiviral treatment does not improve subclinical atheromatosis in patients with chronic hepatitis caused by hepatitis C virus. *Gastroenterol Hepatol.* 2019a;42(6):362-71.
33. Mason, A.L. et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 1999;29(2):328.
34. Drazilova, S. et al. Chronic Hepatitis C Association with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Risk in the Era of DAA Therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;6150861.
35. White, D.L.; Ratziu, V.; El-Serag, H.B. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2008;49(5):831.
36. Arase, Y. et al. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2009;49(3):739.
37. Babiker, A. et al. Risk of Cardiovascular Disease Due to Chronic Hepatitis C Infection: A Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(4):343-62.
38. Adinolfi, L.E. et al. Impact of hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatment on the incidence of major cardiovascular events: a prospective multicentre study. *Atherosclerosis.* 2020;296:40-7.