

ISSN 2595-0290

DOI: <https://doi.org/10.26694/jcshuufpi.v4i2.1002>

v. 4, n. 2 (2021)

JCS HU-UFPI

Jornal de Ciências da Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí

EDITORIAL

Carlos Eduardo Batista de Lima

CARTA AO EDITOR

Cuidados Paliativos: direito humano e equidade de acesso

Glenda Maria Santos Moreira, Danielle Pereira Dourado

ARTIGO DE REVISÃO

Manejo da epilepsia em gestantes: uma revisão integrativa da literatura

Ana Carolina Carcará Franco de Sá Melo, Maria Vitória Cunha de Azevedo, Manuella Meneses Chaves, Pedro Henrique Freitas Silva, José Arimatéa dos Santos Júnior.

Potenciais alvos terapêuticos para Covid-19: uma revisão integrativa

Renata Andreлина dos Santos Queiroz Silva, Giani Maria Cavalcante.

RELATO DE CASO

Cranioplastia de frontal com malha de titânio após craniectomia descompressiva

Laís Inês Silva Cardoso, Sérgio Éberson da Silva Maia, João Marques Mendes Neto, Renato da Costa Ribeiro, Carlos Eduardo Mendonça Batista, Simei André da Silva Rodrigues Freire.

5-6

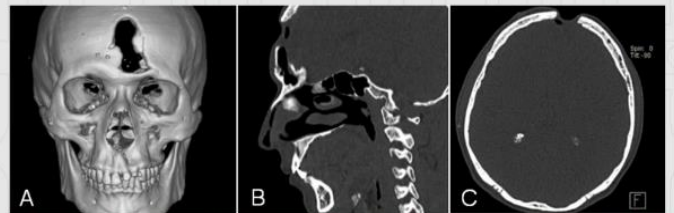


Figura 1 - Imagens pré-operatórias de tomografia computadorizada da face, evidenciando o defeito ósseo em região frontal mediana, com perda óssea das corticais externa e interna. A - reconstrução 3D, B - corte sagital C - corte axial. P. 28.

7-9

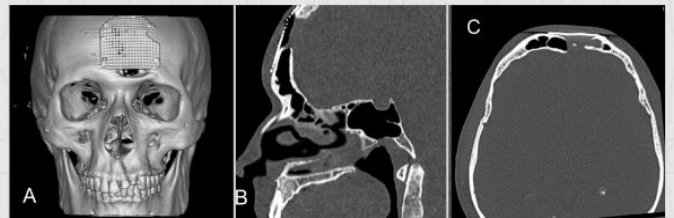


Figura 6 - Imagens de tomografia computadorizada, pós-operatória, evidenciando o posicionamento da tela de titânio da reconstrução realizada. A. Imagem de reconstrução 3D; B. Corte sagital e C. Corte axial. P.32.



UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ



Hospital
Universitário
da UFPI

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

SUMÁRIO

JORNAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - JCS HU-UFPI

EQUIPE EDITORIAL	2
AVALIADORES/REVISORES.....	3
EDITORIAL.....	5
Carlos Eduardo Batista de Lima.	
CARTA AO EDITOR.....	7
CUIDADOS PALIATIVOS: DIREITO HUMANO E EQUIDADE DE ACESSO	7
Glenda Maria Santos Moreira, Danielle Pereira Dourado.	
ARTIGO DE REVISÃO.....	10
MANEJO DA EPILEPSIA EM GESTANTES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA	10
Ana Carolina Carcará Franco de Sá Melo, Maria Vitória Cunha de Azevedo, Manuella Meneses Chaves, Pedro Henrique Freitas Silva, José Arimatéa dos Santos Júnior.	
ARTIGO DE REVISÃO.....	18
POTÊNCIAS ALVOS TERAPÊUTICOS PARA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.....	18
Renata Andreina dos Santos Queiroz Silva, Giani Maria Cavalcante.	
RELATO DE CASO.....	26
CRANIOPLASTIA DE FRONTAL COM MALHA DE TITÂNIO APÓS CRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA..	26
Laís Inês Silva Cardoso, Sérgio Éberson da Silva Maia, João Marques Mendes Neto, Renato da Costa Ribeiro, Carlos Eduardo Mendonça Batista, Simei André da Silva Rodrigues Freire.	

O Jornal de Ciências da Saúde do Hospital Universitário da UFPI está de cara nova, com um novo layout mais moderno e intuitivo de leitura agradável, e com um novo grupo de editores e revisores. A Gerência de Ensino e Pesquisa do HU-UFPI espera contribuir cada vez mais para o desenvolvimento e disseminação do conhecimento científico, aproveitem a leitura. Acesse a página da nossa revista <https://periodicos.ufpi.br/index.php/rehu/index>

#periodicocientifico

#ciencia

#OJS3

EDITOR EXECUTIVO

Paulo Márcio Sousa Nunes
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI - Brasil

EDITOR CHEFE

Carlos Eduardo Batista de Lima
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI - Brasil

EDITORES ASSOCIADOS

Givaldo Victor Ribeiro do Nascimento
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Estadual do Piauí, Brasil

Ione Maria Ribeiro Soares Lopes
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI - Brasil

José Tibúrcio do Monte Neto
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI - Brasil

Lia Cruz Vaz da Costa Damásio
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI – Brasil

Victor Eulálio Sousa Campelo
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI – Brasil

COMITÊ EDITORIAL

Mauricio Giraldi
Hospital Universitário da UFPI, Brasil
Marx Lincoln Lima de Barros Araújo
Hospital Universitário da UFPI, Brasil
Maria do Carmo de Carvalho e Martins
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI – Brasil

André Luiz Pinho Sobral
Hospital Universitário da UFPI, Brasil
Ana Lúcia França Costa
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI – Brasil

Anaide Rosa de Carvalho Nascimento Pinheiro
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI – Brasil

Antônio de Deus Filho

Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI – Brasil

Clélia de Moura Fé Campos
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI – Brasil

Fernando José Guedes da Silva Júnior
Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI –
Brasil

Glenda Maria Santos Moreira
Hospital Universitário da UFPI, Brasil
José Maria Correia Lima e Silva

Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI – Brasil
Lauro Lourival Lopes Filho

Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI – Brasil
Mayara Ladeira Coelho

Hospital Universitário da UFPI, Brasil
Mauricio Batista Paes Landim
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI - Brasil

Maria das Graças Freire de Medeiros Carvalho
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI - Brasil

Maria do Socorro Teixeira Moreira Almeida
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI – Brasil

Maria Zélia Araújo Madeira
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI - Brasil

Raimundo José Cunha Araújo Junior
Hospital Universitário da UFPI, Universidade
Federal do Piauí, Teresina, PI - Brasil

BIBLIOTECÁRIO

Marcelo Cunha de Andrade
Hospital Universitário da UFPI, Brasil

REVISÃO DE TEXTO

Ana Paula Soares do Nascimento, Pedagoga
Hospital Universitário da UFPI, Brasil

ESTATÍSTICO

Paulo Cesar dos Santos
Hospital Universitário da UFPI, Brasil

AVALIADORES/REVISORES

JORNAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - JCS HU-UFPI

MEDICINA

Ana Lúcia França Da Costa
Anaide Rosa De Carvalho Nascimento Pinheiro
André Luiz Pinho Sobral
Antônio De Deus Filho
Carlos Eduardo Batista De Lima
Djalma Ribeiro Costa
Ginivaldo Victor Ribeiro Do Nascimento
Glenda Maria Santos Moreira
João Gustavo Medeiros Lago Sotero
José Maria Correia Lima E Silva
Lauro Lourival Lopes Filho
Lilian Machado Vilarinho De Moraes
Luis Gustavo Cavalcante Reinaldo
Maria Do Socorro Teixeira Moreira Almeida
Mauri Brandão De Medeiros Junior
Mauricio Batista Paes Landim
Mauricio Giraldi
Marx Lincoln Lima de Barros Araújo
Newton Nunes de Lima Filho
Paulo Márcio Sousa Nunes
Raimundo José Cunha Araújo Junior
Wallace Rodrigues De Holanda Miranda

NUTRIÇÃO

Ana Lina Carvalho Cunha Sales
Clélia De Moura Fé Campos
Maria do Carmo de Carvalho e Martins

FARMÁCIA

Jeamile Lima Bezerra
Kelly Maria Rego Da Silva

Maria Das Graças Freire De Medeiros Carvalho

Mayara Ladeira Coêlho

Sabrina Maria Portela Carneiro

ENFERMAGEM

Augusto Cezar Antunes De Araújo Filho
Dandara Bendelaque
Guilherme Guarino De Moura Sá
Maria Zélia Araújo Madeira
Malvina Thaís Pacheco Rodrigues
Márcio Denis Medeiros Mascarenhas
Raylane Da Silva Machado

ODONTOLOGIA

Cacilda Castelo Branco Lima
Carlos Eduardo Mendonça Batista
Lúcia de Fátima Almeida de Deus Moura
Marcoeli Silva de Moura
Marina de Deus Moura de Lima
Renato da Costa Ribeiro
Simei André Rodrigues da Costa Araújo Freire

Thais Cristina Araújo Moreira

FISIOTERAPIA

Luana Gabrielle De França Ferreira
Lais Sousa Santos de Almeida
Rayssilane Cardoso de Sousa

EDUCAÇÃO FÍSICA

Marcos Antônio Pereira dos Santos
Fabricio Eduardo Rossi

BIOLOGIA

Maria Auxiliadora Silva Oliveira

JORNAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - JCS HU-UFPI

Volume 4, número 2, maio – ago. 2021.

©2021 Jornal de Ciências da Saúde do Hospital
Universitário da Universidade Federal do Piauí
JCS HU-UFPI

Gerência de Ensino e Pesquisa do HU-UFPI

Hospital Universitário da Universidade Federal
do Piauí

Campus Universitário Ministro Petrônio Portela,
SG 07 s/n - Ininga, CEP: 64049-550

Teresina, Piauí, Brasil.

Contato da Revista:

biblioteca.hupi@ebserh.gov.br

Site da Revista:

<https://periodicos.ufpi.br/index.php/rehu/index>



Este trabalho está licenciado sob
uma Licença Internacional Creative
Commons Atribuição 4.0

Qualquer parte desta publicação pode ser
reproduzida, desde que citada a fonte.



Indexadores e Diretórios



JORNAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - JCS HU-UFPI

DOI: <https://doi.org/10.26694/jcshuufpi.v4i2.1001>

Carlos Eduardo Batista de Lima



Editor-Chefe do Jornal de Ciências da Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

EDITORIAL

Prezados colegas e membros da comunidade acadêmica da UFPI e HU UFPI,

Em todo o Brasil, a pandemia devido à COVID-19 vem gradualmente reduzindo os números de óbitos, mas ainda não podemos menosprezar essa terrível doença. Devemos manter ainda as medidas de proteção como o uso de máscaras em ambientes fechados, principalmente aos portadores de fatores de risco para desfechos adversos e incentivar ao máximo a aderência à vacinação, que é certamente a nossa principal arma no combate a essa pandemia. As sequelas físicas e psicológicas decorrentes da doença também são importantes. Registro aqui a nossa solidariedade e nossos sentimentos às famílias que sofreram com a COVID-19.

Nessa edição, apresentamos uma carta ao editor de autoria da Dra. Glenda Moreira e da enfermeira Danielle Dourado abordando os cuidados paliativos com a humanização que o tema merece. Em seguida temos um trabalho interessante do grupo do Professor José Arimateia, sendo a Ana Carcará Melo a primeira autora de uma revisão integrativa de literatura abordando o manejo da epilepsia em gestante. Outra revisão integrativa compõe o nosso número atual de autoria da Renata Andreлина e Giani Cavalcante identificando potenciais alvos terapêuticos para COVID-19. E por fim, uma experiência do grupo uniprofissional da cirurgia bucomaxilofacial demonstrando a cranioplastia frontal com malha de titânio após craniectomia descompressiva de autoria da Laís Cardoso, Simei André e sua equipe. Desejo uma boa leitura a todos.

Abraços cordiais,

Como citar este artigo (Vancouver):

Lima CEB. Editorial. [editorial]. J. Ciênc. Saúde [internet]. 2021 [acesso em: dia mês abreviado ano]; 4(2):5-6. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.26694/jcshuufpi.v4i2.1001>



Esta obra está licenciada sob uma Licença *Creative Commons* [Atribuição 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

DOI: <https://doi.org/10.26694/jcshuufpi.v4i2.985>

CUIDADOS PALIATIVOS: DIREITO HUMANO E EQUIDADE DE ACESSO

Glenda Maria Santos Moreira¹. Danielle Pereira Dourado².

¹ Médica Geriatria e Paliativista. Coordenadora Médica da Equipe Multidisciplinar de Cuidados Paliativos HU-UFPI/EBSEH.

² Enfermeira. Coordenadora Multi da Equipe Multidisciplinar de Cuidados Paliativos HU-UFPI/EBSEH.

Como citar este artigo (Vancouver):

Moreira GMS. Danielle Pereira Dourado DP. Cuidados Paliativos: direito humano e equidade de acesso [carta]. J. Ciênc. Saúde [internet]. 2021 [acesso em: dia mês abreviado ano]; 4(2):7-9. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.26694/jcshuufpi.v4i2.985>



Esta obra está licenciada sob uma Licença *Creative Commons* [Atribuição 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

CARO EDITOR,

Estamos em 2021, ainda na vivência da Pandemia de COVID-19. Muitos foram os desafios inerentes à doença que ceifou vidas, assustadoramente, desafiando a acessibilidade e a equidade no cuidado em saúde das pessoas. Hoje, já vislumbramos seu controle por força da ciência e das vacinas.

Diante da pandemia, o nosso sistema de saúde mostrou sua sobrecarga e suas inúmeras fragilidades. Uma delas relaciona-se com a Campanha de 2021 promovida pela Worldwide Hospice Palliative Care Alliance (WHPCA), organização internacional não governamental, que faz alusão neste editorial “Não

deixe ninguém para trás: equidade no acesso aos Cuidados Paliativos”.

É fato que os cuidados paliativos não fazem parte da cobertura sanitária universal ou dos sistemas nacionais de saúde na maioria dos países em todo o mundo. Isto inclui a falta de acesso equitativo para a maioria das pessoas que vivem em países de baixa e média renda, recém-nascidos, crianças e jovens, idosos, sem-teto, LGBTQIA+, pessoas com deficiência física ou mental, pessoas encarceradas, pessoas em situações de crise humanitária, pessoas com HIV e tuberculose, além de todos aqueles afetados pela pandemia de COVID-19.

Historicamente, os cuidados paliativos começaram no Reino Unido durante a década de 1960 em resposta à falta de cuidado com o sofrimento físico e emocional de pacientes com doenças incuráveis e de suas famílias.

Esse movimento começou a se globalizar progressivamente e atualmente faz parte das diretrizes e competências necessárias para a assistência à saúde integral ao ser humano.

No Brasil, em 1980, foi implantado o primeiro serviço de cuidados paliativos ao serviço de Dor do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS, coordenado por Miriam Marteleite. Em 1983, Antônio Camargo criou o serviço ambulatorial da Santa Casa de Misericórdia em São Paulo-SP. No Instituto Nacional do Câncer do Rio de Janeiro, Evaldo Abreu criou o Programa da Atenção ao Paciente Fora de Possibilidade Terapêutica (1986) que se tornou uma Unidade de Cuidados Paliativos, em 1998, pela liderança de Magda Rezende. No mesmo ano, Tereza Schoeller inaugurou o Serviço de Atendimento Paliativos do Centro de Pesquisas Oncológicas de Florianópolis-SC. Em 1997, foi fundada a Associação Brasileira de Cuidados Paliativos e a Academia Nacional de Cuidados Paliativos.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2002), Cuidados Paliativos é “uma abordagem que melhora a qualidade de vida de pacientes (adultos e crianças) e seus familiares, que enfrentam doenças que ameaçam a vida. Previne e alivia o sofrimento através da identificação precoce, avaliação correta e tratamento da dor e outros problemas físicos, psíquicos, sociais, familiares e espirituais”.

Em 2014, a Recomendação da 67ª Assembleia da Organização Mundial de Saúde, fez uma exortação aos Estados membros para que desenvolvessem, fortalecessem e implementassem políticas de cuidados paliativos baseadas em evidências para apoiar o fortalecimento integral dos sistemas de saúde, em todos os seus níveis. No mesmo ano, os Cuidados Paliativos foram incluídos no Sistema Único de Saúde ao tornar obrigatória sua inclusão por meio da Portaria SAS/MS Nº 140 que redefine os critérios e parâmetros na atenção especializada em oncologia.

No Brasil, em 2018, foi publicada no Diário Oficial da União a Resolução Nº 41 que dispõe sobre as diretrizes para a organização dos cuidados paliativos, à luz dos cuidados continuados integrados, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Diante disso, para uma adequada prática em cuidados paliativos são necessários conhecimento e compreensão dos seguintes princípios norteadores: fornecer alívio para dor e outros sintomas estressantes; reafirmar a vida e entender a morte como um processo natural em condições de doença irreversível; integrar os aspectos psicológicos, sociais e espirituais ao aspecto clínico de cuidado do paciente; elaborar plano de cuidados alinhados aos desejos e valores do paciente, favorecendo o exercício de sua autonomia; não acelerar o processo de morte (eutanásia), nem retardá-lo de forma artificial e com sofrimento (distanásia); oferecer um sistema de apoio para ajudar a família a lidar com a doença do paciente, em seu próprio ambiente; oferecer um sistema de suporte para ajudar os pacientes a viverem o mais ativamente possível até sua morte e usar uma abordagem interdisciplinar para acessar necessidades clínicas e psicossociais dos pacientes e suas famílias, incluindo o aconselhamento e o suporte ao luto.

Neste cenário, é importante ressaltar que o HU-UFPI/EBSERH possui uma Equipe Multiprofissional de Cuidados Paliativos, desde 2018, que tem por objetivo fortalecer o apoio ao paciente/família em fim de vida, participando ativamente da melhoria da qualidade da assistência, com foco no cuidado centrado na pessoa e na sobrevivência com qualidade e proatividade. Desenvolve atividades de assistência por meio de consultorias a pacientes internados e ambulatório de interconsulta, além de ações de educação permanente voltadas à capacitação da equipe multiprofissional, aos residentes e aos discentes de forma continuada.

Por fim, a Campanha do Dia Mundial de Cuidados Paliativos (WHPCA) de 2021 representa uma data de ação unificada para comemorar e apoiar os Cuidados Paliativos em todo o mundo que vem oportunamente reforçar sua função como tecnologia e informação nos cuidados legítimos e centrados nas demandas integrais do paciente, familiares e equipes.

Abrços fraternos e confiantes,

Glenda Maria Santos Moreira. Médica Geriatra e Paliativista. Coordenadora Médica da Equipe

Multidisciplinar de Cuidados Paliativos HU-UFPI/EBSERH.

Danielle Pereira Dourado. Enfermeira. Coordenadora Multi da Equipe Multidisciplinar de Cuidados Paliativos HU-UFPI/EBSERH.

REFERÊNCIAS

1. Pastrana T, Lima L, Sánchez-Cárdenas M, *et al.* Atlas de cuidados paliativos de Latinoamérica 2020. 2 ed. Houston: IAHPC Press, 2021.

2. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 que redefine os critérios e parâmetros para organização, planejamento, monitoramento, controle e avaliação dos estabelecimentos de saúde habilitados na atenção especializada em oncologia e define as condições

estruturais, de funcionamento e de recursos humanos para a habilitação destes estabelecimentos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

3. Ministério da Saúde (BR). Resolução Nº 41, de 31 de outubro de 2018 que dispõe sobre as diretrizes para a organização dos cuidados paliativos, à luz do cuidados continuados, no âmbito do Sistema Único de Saúde

Fontes de financiamento: Não

Conflito de interesse: Não

Recebido: 29/08/2021

Aprovado: 30/08/2021

Publicação: 29/01/2021

Endereço para correspondência: Glenda Maria Santos Moreira. Médica, Unidade de Clínica Médica Hospital Universitário da UFPI. Piauí, Brasil. E-mail:

glenda.mangueira@ebserh.gov.br

DOI: <https://doi.org/10.26694/jcshuufpi.v4i2.897>

MANEJO DA EPILEPSIA EM GESTANTES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA MANAGEMENT OF EPILEPSY IN PREGNANT WOMEN: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Ana Carolina Carcará Franco de Sá Melo¹, Maria Vitória Cunha de Azevedo², Manuella Meneses Chaves³, Pedro Henrique Freitas Silva⁴, José Arimatéa dos Santos Júnior⁵.

¹Discente de Medicina; Centro Universitário UNINOVAFAPI, Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: anacarolinacarcara@gmail.com
orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8291-6327>

²Discente de Medicina; Centro Universitário UNINOVAFAPI, Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: mariavitoriacv@hotmail.com
orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1017-2709>

³Discente de Medicina; Centro Universitário UNIFACID, Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: manuellameneseschaves@gmail.com
orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0474-1936>

⁴Discente de Medicina; Centro Universitário UNIFACID, Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: pedro.freitas.henriques@gmail.com
orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7997-119X>

⁵Médico; Doutor em Medicina Ginecologia pela Universidade Federal de São Paulo, Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: josearimatea@gmail.com

RESUMO

OBJETIVO: O estudo objetivou avaliar subsídios científicos sobre o manejo da epilepsia durante a gestação. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura nos bancos de dados SciELO e PUBMED sobre a fisiopatologia da epilepsia, sobre seu tratamento e sobre seu manejo clínico durante a gestação. Dos 57 estudos encontrados, foram utilizados 19 estudos que estiveram alinhados aos objetivos e situados no recorte temporal de 2016 a 2020. **RESULTADOS:** As drogas antiepiléticas clássicas induzem teratogenia em alto grau, como ácido valpróico e por conta disso deve ser evitado. Por outro lado, medicações mais recentes (exceto o Topiramato) como a Gabapentina têm baixo risco de teratogenia. A troca de medicações deve ser evitada sem necessidade, pois pode causar sobreposição de medicações e exposição do feto a dosagens altas de anticonvulsivantes. **CONCLUSÃO:** O tratamento da epilepsia é fundamental para o curso satisfatório da gestação, contudo, deve ocorrer de forma cautelosa e com acompanhamento médico rigoroso.

DESCRITORES: Epilepsia; Gestação; Tratamento.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The objective was to evaluate scientific subsidies on the management of epilepsy during pregnancy. **METHODOLOGY:** An integrative literature review was carried out in the SciELO and PUBMED databases on the pathophysiology of epilepsy, its treatment and its clinical management during pregnancy. Of the 57 studies found, 19 studies were used that were aligned with the objectives and located in the time frame from 2016 to 2020. **RESULTS:** Classic antiepileptic drugs induce teratogeny to a high degree. as valproic acid and, because of that, it should be avoided. On the other hand, Newer medications (except Topiramate), such as Gabapentin, have a low risk of teratogenesis. Changing medications should be avoided unnecessarily, as it can cause overlapping medications and expose the fetus to high doses of anticonvulsants. **CONCLUSION:** The treatment of epilepsy is essential for a satisfactory course of pregnancy, however, it must be carried out cautiously and with strict medical supervision.

KEYWORDS: Epilepsy; Gestation; Treatment.

Como citar este artigo (*Vancouver*):

Melo ACCFS, Azevedo MVC, Chaves MM, Silva PHF, Santos Júnior JA. Manejo da epilepsia em gestantes: uma revisão integrativa da literatura. J. Ciênc. Saúde [internet]. 2021 [acesso em: dia mês abreviado ano]; JCS HU-UFPI. maio-ago. 2021; 4(2):10-17. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.26694/jcshuufpi.v4i2.897>



Esta obra está licenciada sob uma Licença *Creative Commons* [Atribuição 4.0 Internacional](#).

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma entidade patológica que afeta o sistema nervoso central (SNC) e tende a cronicidade, sua etiologia é multifatorial, caracterizada por mais de uma crise convulsiva provocada por descargas elétricas aberrantes em uma parte ou em todo encéfalo⁽¹⁻²⁾. Tais crises variam desde episódios rápidos de ausência ou contrações musculares até crises prolongadas e graves que afetam indivíduos de todas as faixas-etárias, contudo, a frequência destes episódios varia de acordo com a idade. As sucessões de crises causam impactos biopsicossociais para o portador, logo, sua qualidade de vida tende a cair⁽²⁾.

Junto a isso, a epilepsia é a doença neurológica crônica grave de maior prevalência, atinge cerca de 0,5 a 1% da população geral, destes, aproximadamente 75% dos casos iniciam antes da adolescência. Sua patogênese ocorre devido a junção de fatores genéticos, estruturais, metabólicos ou idiopáticos. Seu prognóstico depende da etiologia da doença e da precocidade do início do tratamento. Do contingente total, 70% apresentam curso normal de vida, no entanto, os demais não apresentam melhoras com a terapia e são considerados refratários à medicação, o que implica em baixa qualidade de vida e estigmas⁽³⁾.

Nesse aspecto, devido a sua alta prevalência na população geral a epilepsia também se torna bastante comum entre gestantes, estima-se que afete 0,3% a

0,4% de mulheres em período gestacional, além disso, estudos indicam que 1/4 da população feminina com epilepsia ativa situa-se em idade fértil. Durante este período, as drogas anticonvulsivantes (DAC) apresentam riscos terapêuticos tanto para a mulher, quanto para o feto. Implicam em malformações congênitas, defeitos morfológicos irreversíveis, transtornos comportamentais no neonato ou em fases mais avançadas da vida⁽⁴⁾.

Paralelo a isso, o fenômeno da gestação, por si só, pode modificar o curso da epilepsia, pois altera as concentrações séricas das DAC, a frequência das crises e até mesmo o padrão de manifestação sintomatológica. Arelado a isso, a doença também pode aumentar a incidência de malformações congênitas em decorrência das próprias crises convulsivas da gestante⁽⁴⁻⁵⁾. Portanto, pode-se inferir que durante o período gestacional a epilepsia torna-se uma entidade patológica grave que acarreta inúmeros prejuízos ao decorrer da prenhez, desde riscos advindos do tratamento até mesmo os que advêm das próprias crises convulsivas^(3,5-6).

Nesse panorama as pessoas com epilepsia durante seu tratamento com anticonvulsivantes estão susceptíveis a diversas situações clínicas em que é importante acompanhamento médico rigoroso⁽⁶⁾. Logo, o estudo objetivou avaliar subsídios científicos sobre o manejo da epilepsia durante a gestação, no intuito de expandir a literatura sobre a temática e garantir artifícios capazes de propiciar aos profissionais de saúde melhor utilização das evidências, para promover melhor assistência à gestante epiléptica, a fim de evitar intercorrências gestacionais e garantir qualidade de vida.

METODOLOGIA

O estudo tratou-se de uma revisão integrativa da literatura do tipo descritivo-exploratória, sobre o manejo da epilepsia durante o período gestacional e suas implicações clínicas. Tal modalidade de pesquisa foi eleita devido ao seu perfil explorador de múltiplos panoramas da doença, como sua fisiopatologia, suas principais manifestações clínico-sintomáticas e a avaliação das respostas às suas modalidades terapêuticas.

O estudo foi realizado nas bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed®, por meio do uso do operador booleano “AND”. Como descritores para a busca foram utilizados: epilepsia, gestação e tratamento. Os descritores estão dispostos conforme os dados do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), órgão associado a OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde).

Foram incluídos na pesquisa artigos que possuíssem texto completo íntegro e disponível a consulta, bem como os que apresentaram texto em línguas inglesa e portuguesa. Foram encontrados 57 estudos, que compreendiam artigos, capítulos de livro, livros, monografias, dissertações de mestrado, teses de doutorado.

Como forma de refinamento da pesquisa, foram excluídos estudos por estarem fora do recorte temporal estabelecido que foi de 2016 a 2021, excluídos 11 estudos por estarem repetidos, excluídos 10 estudos e por não estarem alinhados conforme os objetivos principais da pesquisa, excluídos 10 artigos respectivamente. Logo, restaram 19 estudos que compuseram o corpo da pesquisa. A forma utilizada para organização e análise de conteúdo, em que os resultados foram agrupados em eixos temáticos para melhor análise e discussão.

RESULTADOS

QUADRO 1 - Mecanismo de ação e indicações dos fármacos Anticonvulsivantes (continua)

ANTICONVULSIVANTE	MECANISMO DE AÇÃO	INDICAÇÃO
ÁCIDO VALPRÓICO	Bloqueio de canais de Na ⁺ Ca ⁺² tipo T voltagem dependentes	Todos os tipos de epilepsias. Crises mioclônicas e de ausência. Altamente teratogênico
CARBAMAZEPINA	Bloqueio de canais de Na ⁺ voltagem dependentes. Modula alostericamente o receptor de GABA	Convulsões tônico-clônicas generalizadas, parciais. Teratogênico
OXCARBAZEPINA	Bloqueio de canais de Na ⁺ voltagem dependentes. Modula alostericamente o receptor de GABA	Convulsões parciais. Possui efeitos teratogênicos
FENITOÍNA	Bloqueia canais de Na ⁺ voltagem dependentes	Convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais. Teratogênico
FENOBARBITAL	Modula alostericamente o GABA	Convulsões tônico-clônicas generalizadas e parciais. Teratogênico
TOPIRAMATO	Bloqueio de canais de Na ⁺ dependentes de voltagem; Modulação alostérica de GABAA antagonismo do AMPA/ receptor do cainato	Utilizado como auxiliar em terapia aos demais medicamentos. Possui grande teratogenicidade.
GABAPENTINA	Bloqueio de canais de Ca ⁺² (Ligando $\alpha 2 \delta$)	Convulsões parciais e generalizadas. Não teratogênico
PRIMIDONA	Modulação alostérica de GABAA	Convulsões parciais e generalizadas. Não teratogênico
LAMOTRIGINA	Bloqueio de canais de Na ⁺ e Ca ⁺ tipo T dependentes de voltagem; estimulador da atividade do canal HCN	Convulsões parciais e generalizadas. Não teratogênico
VIGABATRINA	Aumento dos níveis de GABA pela inibição da GABA transaminase	Crises parciais e generalizadas. Não teratogênico
LEVITERACETAM	Modulação da proteína 2 ^a das vesículas sinápticas	Epilepsia mioclônica juvenil. Não teratogênico

Fonte: Adaptado Veroniki et al., 2017.

DISCUSSÕES

Epilepsia

A epilepsia compreende uma categoria de sinais e sintomas complexos, que podem ser secundários a patologias do sistema nervoso, cuja sintomatologia comum é o distúrbio paroxístico da função cerebral decorrente de descargas neuronais excessivas e súbitas. As crises epiléticas ocorrem devido à anormalidade da excitabilidade celular conhecida que resulta de mecanismos decorrentes da despolarização e repolarização da membrana citoplasmática dos neurônios, mas também ocorre por meio da integração neuronal aberrante, em que as populações de células nervosas conduzem descargas excitatórias anormais que geram as crises, comuns na doença⁽⁷⁻⁸⁾.

Neurotransmissões normalmente ocorrem devido a modificações transitórias de cargas da membrana neuronal que sai dos valores negativos para positivo (despolarização) desencadeado principalmente pelo maior influxo de (Na⁺) e menor efluxo (K⁺) mediado por canais sensíveis a voltagem, que caracteriza um potencial de ação, isso culmina na liberação de um neurotransmissor⁽⁸⁾. Posteriormente, ocorre o retorno ao potencial de repouso pela inativação rápida dos canais (Na⁺) e pela abertura retardada de canais de (K⁺) com seu maior efluxo. Portanto, a regulação da excitabilidade do SNC envolve um equilíbrio eletroquímico que depende tanto de canais iônicos dependentes de voltagem e ligação com neurotransmissores como ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato⁽⁹⁾.

Contudo, quando há o desequilíbrio entre esses dois mecanismos pode haver a formação de descargas aberrantes e, conseqüentemente, geração de crises de hiperexcitabilidade que com a recorrência culminam na aquisição do mal epilético. Atualmente, a origem etiológica mais aceita aponta que mutações acarretam alterações nos canais iônicos, o que implica em alterações no ambiente iônico celular. Junto a isso

também ocorre a desregulação entre a atividade de neurotransmissores excitatório (hiperativos) e neurotransmissores inibitórios⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Seu diagnóstico é essencialmente clínico, realizado por meio de anamnese, exame físico neurológico e psiquiátrico. Deve ser levado em consideração a existência de eventos pré e perinatais, crises no período neonatal, crises febris, idade de início, frequência. Quanto aos exames complementares o principal é a eletroencefalografia (EEG), exames de imagem ressonância magnética (RM) do encéfalo e tomografia computadorizada (TC) de crânio⁽¹¹⁾.

Após o diagnóstico, a terapia deve ser iniciada de forma precoce no intuito de evitar o agravamento das crises e, conseqüentemente, danos ao SNC bem como evitar estigmas sociais e danos a integridade física do portador. Portanto, para início do tratamento deve ser avaliado o tipo específico de crise e da síndrome epilética, uma vez que os mecanismos de geração e propagação de crise diferem para cada situação, e os fármacos anticonvulsivantes agem por diferentes mecanismos que podem ou não ser favoráveis ao tratamento⁽¹²⁾.

Nesse contexto as DAC aprovadas para o tratamento da epilepsia podem ser divididas cronologicamente, conforme seu período de lançamento no mercado. As DAC de primeira geração são: fenobarbital; fenitoína; primidona; etossuximida, as de segunda geração: carbamazepina; ácido valpróico; clobazam e terceira geração: vigabatrina; lamotrigina; oxcarbazepina; gabapentina, topiramato; levetiracetam; zonisamida; lacosamida. Estes medicamentos possuem a capacidade de promover alterações no padrão de neurotransmissão inibitória ou excitatória através do efeito sobre os canais iônicos, agindo no fenômeno de ativação sináptica ou no metabolismo dos neurotransmissores⁽¹²⁻¹³⁾.

Manejo da epilepsia durante a gestação

Como já observado, dentre os pacientes portadores de epilepsia há um grande contingente de

mulheres em idade fértil, portanto, a coexistência entre o evento gravídico e a presença de epilepsia não é uma condição rara. Portanto, prevenir as convulsões durante a gravidez é importante, no entanto deve ser estabelecido o equilíbrio entre o controle de convulsões e o potencial teratogênico de fármacos antiepilépticos⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Nessa ótica, a interrupção do tratamento é arriscada, tanto para a paciente quanto para o feto, pois isto aumenta a chance da ocorrência de crises convulsivas que culminam em alterações motoras graves e o perigo de hipóxia fetal, especialmente se a crise por tônico-clônica não controlada, pois há estudos que indicam a periculosidade deste evento não apenas para a mãe, mas como para o binômio mãe-feto⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Além disso a suspensão abrupta da medicação pode acarretar em súbita morte materna. Por isso, é imperativo que o médico avalie cada caso de forma individual de forma a balancear as relações entre epilepsia, metabolismo das DAC, teratogenicidade e eventos perinatais⁽¹⁵⁾.

No atual contexto médico brasileiro, estatísticas apontam que 90% das gestantes portadoras de epilepsia recebem um tratamento anticonvulsivante otimizado, contudo, em 10% destas, é verificado o aumento das complicações materno-fetais. Dentre estas complicações, as mais comuns são as malformações congênitas decorridas do uso de DAC, estas malformações podem ser classificadas em maiores (fissura palatina, cardiopatias congênitas, anomalias do trato urinário ou da genitália externa e defeitos do tubo neural) e menores (hipertelorismo, hipoplasia das falanges distais e unhas)⁽¹⁵⁾.

Junto a isso, também ocorrem doenças embrionárias em decorrência do uso de anticonvulsivantes durante o período gravídico, são estas: síndrome hidantoínica (fenda palatina, nariz em sela, lábio leporino, hipertelorismo, hipoplasia digital, retardo de crescimento e do desenvolvimento neuropsicomotor), síndrome carbamazepínica (anomalias craniofaciais, defeitos de membros, retardo de crescimento e do desenvolvimento neuropsicomotor) e síndrome trimetadiona (anomalias

craniofaciais, anomalias cardíacas, microcefalia, defeitos de membros, retardo mental e prega palmar única)⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

Além disso, estudos recentes indicaram que há maior risco de malformações ligadas a exposição a carbamazepina, fenitoína, ácido valpróico, fenobarbital e ao topiramato quando se comparados ao risco de malformações em grávidas não tratadas ou em mulheres que não possuem epilepsia. Contudo, não foi identificado aumento no risco de grandes malformações com lamotrigina, gabapentina, levetiracetam e primidona⁽¹⁷⁾.

No que concerne ao risco teratogênico das DAC, foi observado que o ácido valpróico apresenta os maiores riscos de malformações em relação a todos as DAC, já a carbamazepina e fenitoína apresentaram risco equivalente entre si. Além disso especialistas apontam que as drogas clássicas possuem risco aumentado de induzir teratogênese, se comparadas as drogas mais atuais, exceto o topiramato que apresenta alta capacidade teratogênica^(15,17-18).

Outra questão a ser ressaltada quanto ao uso de DAC durante a gestação é a troca de medicamentos, pois esta mudança não deve ser realizada apenas a fim de reduzir o risco de teratogênese, deve ser avaliada também a descompensação da doença e o fato da sobreposição de medicações que poderá expor o feto a uma dose aumentada de fármacos. Além disso, trocar a medicação ao descobrir a gestação não é de grande utilidade uma vez que já se passaram as primeiras semanas de gestação, nas quais os riscos de alterações morfológicas são maiores⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

REFERÊNCIAS

1. Aguilar S, Alves MJ, Serrano, F. Gravidez e epilepsia. *Acta Obstet Ginecol Port* 2016;10(2):120-9. Disponível em: http://www.fspog.com/fotos/editor2/062016/08-ar_14-00009.pdf

2. Marques, D. G. Epilepsia e gravidez: revisão da casuística da consulta de medicina materno-fetal [dissertação]. Lisboa: Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa; 2016. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/26532/1/DianaGMarques.pdf>
3. Camara IM, Camara DM, Leão ME, Rezende Filho J. Epilepsia no período gravídico-puerperal. *Femina*. 2021;49(3):173-6. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/05/1224083/femina-2021-493-p173-176-epilepsia-no-periodo-gravidico-puerperal.pdf>
4. Souza CS, Bandeira LLB, de Paiva JVF, Paiva PF, Yuen CT, Souza Neto JD. Perfil de pacientes em idade reprodutiva tratadas por epilepsia. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2019;17(2):76-80. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1026504/76-80-1.pdf>
5. Dalla Costa L, Cura CC, Perondi AR, França VF, Bortoloti DS. Perfil epidemiológico de gestantes de alto risco. *Cogitare Enferm*. 2016 Abr/jun; 21(2): 01-08. Disponível em: DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v21i2.44192>
6. Ruiz Fernández MDC, Silva Muñoz G, Siles Carvajal A. Crisis Epilética En Gestantes: Incidencia Y Manejo Urgente. *Repercusión Materno-Fetal*. *Ciberrevista Enfermeriadeurgencias*. 2019; (61).
7. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 2017; 88(3),296–303. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>
8. Sauro KM, Wiebe S, Dunkley C, Janszky J, Kumlien E, Moshé S, Nakasato N, Pedley TA, Perucca E, Senties H, Thomas SV, Wang Y, Wilmshurst J, Jetté N. The current state of epilepsy guidelines: A systematic review. *Epilepsia*, 2016;57(1), 13–23. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.13273>
9. Placido RV. Influência da epilepsia na expressão de transportadores [dissertação]. Minas Gerais: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alfenas; 2017. Disponível em: <https://bdtd.unifal-mg.edu.br:8443/handle/tede/1131>
10. Pires J. Patologias do sistema nervoso central: epilepsia. Lisboa: Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa; 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.21/12152>
11. Hampel K G, Garcés Sánchez M, Gómez Ibañez A, Palanca-Cámara M, Villanueva V. Desafios diagnósticos en epilepsia. *Rev Neurol*, 2019;68(6):255-63. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.6806.2018242>
12. Lin Lin Lee V, Kar Meng Choo B, Chung YS, P Kundap U, Kumari Y, Shaikh MF. Treatment, Therapy and Management of Metabolic Epilepsy: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018;19(3):871. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms19030871>
13. Appleton R. Tudo sobre epilepsia. Editora Andrei; 2016.
14. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 7;11(11):CD010224. doi: 10.1002/14651858.CD010224.pub2. PMID: 27819746; PMCID: PMC6465055.
15. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Yazdi F, D'Souza J, MacDonald H, Tricco AC. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ open*, 2017;7(7): e017248. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017248>
16. Allotey J, Aroyo-Manzano D, Lopez P, Viale L, Zamora J, Thangaratinam S. Global variation in pregnancy complications in women with epilepsy: A

meta-analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 2017;215, 12–19. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.05.016>

17. Ferreira, S. M. B. D. S. *Epilepsia na gravidez: uma realidade cada vez mais segura: revisão da literatura [dissertação]*. Lisboa: Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa; 2016. Disponível em:
<https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/29537/1/SolidadeMBFerreira.pdf>

18. Delwing LPB. *Assistência à gestante de alto risco em ambulatório especializado*; 2016.

19. Shuha DL, Nakata DT, Amaral CEV, Rigatti B, Elvir FAR, Correia JD, Rosa RFM. *Exposição gestacional ao*

ácido valproico e sua associação com a ocorrência de trigonocefalia no feto. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery*, 2018;37(S 01): A1104.

Fontes de financiamento: Não

Conflito de interesse: Não

Recebido: 02/07/2021

Aprovado: 01/09/2021

Publicação: 29/10/2021

Endereço para correspondência: Ana Carolina Carcará Franco de Sá Melo. Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123 - Uruguai, Teresina - PI, 64073-505. Tel. (86)98154-6232. Email: anacarolinacarcara@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.26694/jcshuufpi.v4i2.986>

POTÊNCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS PARA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

POTENTIAL THERAPEUTIC TARGETS FOR COVID-19: AN INTEGRATIVE REVIEW

Renata Andrelina dos Santos Queiroz Silva¹, Giani Maria Cavalcante².

¹ Farmacêutica - Faculdade Uninassau Caruaru, Brasil.

² Bióloga - Instituto de Tecnologia de Pernambuco (ITEP), Recife, Pernambuco, Brasil. E-mail: gianimc@icloud.com ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0143-3364>

RESUMO

OBJETIVO: realizar um levantamento de potenciais alvos terapêuticos para o tratamento da COVID-19. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo com coleta de dados por meio de levantamento bibliográfico e baseada na realização de uma revisão integrativa usando pesquisas que evidenciam a busca de alvos terapêuticos para covid-19, indexadas nas bases de dados NCBI, LILACS, SCIELO e Web of Science, utilizando os descritores da busca: “COVID-19”, “coronavírus”, “SARS-Cov-2”, “tratamento” e “alvos terapêuticos”, em português e inglês. **RESULTADOS:** Após aplicação de critérios de inclusão e leitura de textos completos, foram listados 11 alvos terapêuticos potenciais para o tratamento da covid-19, dentre eles, proteína spike, retículo endoplasmático e receptores de adenosina, cuja inibição interfere na replicação viral; entretanto, na maioria das informações obtidas o tratamento é baseado em estudos preliminares e limitados. **CONSIDERAÇÃO FINAIS:** A análise dos estudos incluídos nessa revisão apontou a existência de diferentes alvos específicos potenciais para intervenção terapêutica da COVID-19.

DESCRITORES: COVID-19; Coronavírus; SARS-Cov-2; Tratamento; Alvos terapêuticos.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The objective of this research was to conduct a survey of potential therapeutic targets for the treatment of COVID-19. **METHODOLOGY:** It is a study with data collection through bibliographic survey and from the realization of an integrative review using research that evidence the search for therapeutic targets for covid-19, indexed in the NCBI, LILACS, SCIELO databases and Web of Science by searching for the keywords: COVID-19, coronavirus, SARS-Cov-2, treatment, and Therapeutic targets, in Portuguese and English. **RESULTS:** After applying the inclusion criteria and reading the full texts, 11 potential therapeutic targets for the treatment of COVID19 were included, among them peak protein, endoplasmic reticulum and adenosine receptors, whose inhibition interferes with viral replication; however, in most information, treatment is based on preliminary and limited studies. **FINAL CONSIDERATIONS:** The analysis of the studies included in this review pointed to the existence of different specific targets for therapeutic intervention by COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19. Coronavírus; SARS-Cov-2; Treatment; Therapeutic targets.

Como citar este artigo (Vancouver):

Silva RASQ, Cavalcante GM. Potenciais alvos terapêuticos para covid-19: uma revisão integrativa. J. Ciênc. Saúde [internet]. 2021 [acesso em: dia mês abreviado ano]; JCS HU-UFPI. Maio - Ago. 2021; 4(2):18-25. Disponível em: DOI: <https://doi.org/10.26694/jcshuufpi.v4i2.986>



Esta obra está licenciada sob uma Licença *Creative Commons* [Atribuição 4.0 Internacional](#)

INTRODUÇÃO

A covid-19 é causada pelo coronavírus, que surgiu no ano de 2020 e se caracteriza por ser potencialmente fatal, que rapidamente se tornou um problema de saúde pública global, causando uma pandemia que até junho do mesmo ano infectou 11.694.766 milhões de pessoas, segundo os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), causando cerca de 540.000 mortes^(1,2).

A covid-19 é altamente contagiosa e rapidamente pode evoluir para uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), clinicamente, se manifesta de formas diferentes, podendo ser assintomática em alguns pacientes; ou acometer pacientes com quadro de insuficiência respiratória aguda grave, principalmente indivíduos com enfermidades crônicas e idade mais avançada^(3,4,5).

Atualmente, não existem medicamentos específicos ou vacina contra a infecção por coronavírus para uma terapia potencial em seres humanos, e todas as projeções apontam que levará mais de um ano para desenvolver uma vacina, sendo assim a melhor estratégia a curto prazo é identificar alvos específicos para intervenção terapêutica^(6,7).

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento de potenciais alvos terapêuticos para o tratamento da COVID-19, e, assim, agregar informações a um conjunto de dados que buscam otimizar uma terapia efetiva.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa com uma avaliação documental e abordagem descritiva, cujo levantamento bibliográfico foi realizado em bancos de dados eletrônicos como: (a) National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine (NCBI); (b) Literatura Latina Americana e do Caribe (LILACS); (c) Scientific Electronic Library Online (SCIELO); (d) Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE); (e) Web of Science of THOMSON REUTERS.

Foram usados os seguintes descritores da busca: “COVID-19”, “coronavírus”, “SARS-Cov-2”, “tratamento” e “alvos terapêuticos”, em português e inglês. O operador booleano utilizado foi o AND. Os limites de busca adotados basearam-se em publicações disponíveis em texto completo, com livre acesso. Foram considerados como critérios de inclusão: (a) periódicos com acesso livre e artigos disponíveis gratuitamente na íntegra, (b) artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais nos idiomas inglês e português, (c) delimitação de ano de publicação de 2020 para artigos específicos sobre a covid-19. Já os critérios de exclusão levaram em consideração os artigos que, após a identificação, por meio de títulos e resumos, não se enquadravam ao objetivo da pesquisa, artigos de revisão, livros, manuais, diretrizes, dissertações e teses, e aqueles que estavam indisponíveis para download.

Após a realização da busca nas bases de dados, a identificação e seleção dos estudos foi realizada em

duas etapas, a primeira por meio da leitura de títulos e resumos e a segunda pela leitura do texto completo. Os artigos selecionados foram registrados em quadros usando os softwares Microsoft Word® e Microsoft Excel®.

A pesquisa realizada encontrou um total de 11 potenciais alvos terapêuticos (QUADRO 1), considerando os critérios de inclusão e exclusão na busca destes.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

QUADRO 1 – Potenciais alvos terapêuticos para terapia da COVID-19.

Potencial alvo terapêutico	Descrição
GLICOPROTEÍNA S OU PROTEÍNA SPIKE	Proteína de fusão classe I, com aparádor pode dividido em três domínios topológicos principais: cabeça, caule e cauda citoplasmática, onde se identifica as subunidades S1 e S2.
TRMPRSS22	É uma enzima predominante no epitélio pulmonar relacionada a ligações peptídicas de clivagem de proteínas que possuem serina como aminoácidos nucleofílicos no local ativo.
ECA 2	É uma enzima componente do sistema renina angiotensina aldosterona, responsável pela conversão da angiotensina II em angiotensina I.
MMP2 E MMP9	São endopeptidases dependentes de Zinco que promovem a degradação da matriz extracelular, são fundamentais na remodelação tecidual.
RECEPTORES ADENOSINA A2A E A2B	São receptores metabotrópicos purinérgicos acoplados a proteínas G com a adenosina como ligante endógena, são dos tipos A1, A2a, A2b e A3.
KV1.3 DE LINFÓCITOS	Proteína que regula o fluxo de íons potássio e ativa rotas de sinalização em diversos tipos celulares, incluindo os linfócitos T.
RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO	Organela citoplasmática presente em células eucarióticas, associadas a síntese de proteínas.
JAK'S 1 e 2	Família de tirosina quinases intracelulares não receptoras que transduzem sinais mediados por citocinas através da via JAK-STAT.
NPS3	Macrodomínio de proteína não estrutural responsável pela iniciação da tradução por ligação a RNA mensageiro.
N7-MTASE	Enzima catalítica que metila a posição N7 da guanosina adicionada à estrutura 5'-cap dos mRNAs.
MPrO	Proteína que processo poliproteínas por ação proteolítica da enzima replicasse.

Fonte: Aatoria própria.

Os coronavírus, incluindo SARS-CoV-2, são vírus de RNA de sentido positivo envoltos em lipídios. Juntamente com a membrana derivada do hospedeiro, um conjunto de proteínas estruturais fornece um andaime que envolve e contém o RNA viral de sentido positivo. Entre eles, o mais crítico é a proteína spike, ou S, que é conservada em vários graus na família Coronaviridae e desempenha um papel fundamental no anexo inicial do vírus e na fusão com a célula hospedeira⁽⁸⁾. Vários autores sinalizam que a proteína Spike medeia a entrada da célula hospedeira pela ligação à enzima conversora da angiotensina enzima 2 (ECA2) e usa esses receptores para entrar na célula do hospedeiro promovendo o pico da infecção, bem como a disseminação eficiente do SARS-COV-2^(9,10,11,12). Segundo Casalino *et al*⁽¹³⁾, bloquear essa proteína ou modular seu estado conformacional, pode interferir na ligação da proteína spike a receptores da ECA2, e por consequência modificar os aspectos de interação do vírus e comprometer sua entrada na célula hospedeira.

A serina protease transmembrana 2 (TRMP22), é uma enzima presente no epitélio respiratório e gastrointestinal, envolvida em ligações peptídicas de clivagem de proteínas que possuem a serina como aminoácido nucleofílico no local ativos, embora sua função biológica seja pouco conhecida, estudos têm demonstrado que a ligação do SARS-Cov-2 à ECA2, por meio da proteína spike, pode ser interferida pela TRMP22 uma vez que esta é essencial para tornar a proteína spike apta para interagir com a ECA2, neste contexto, bloquear a atividade da TRMP22, impediria a entrada do vírus nas células e humanas a nível de trato respiratório superior, uma vez que comprometeria a interação do SARS-CoV-2 com a ECA2, e consequentemente bloquearia a entrada e a replicação do vírus na célula hospedeira^(7,14,15).

A ECA2 é uma proteína de transmembrana formada por 805 aminoácidos que possui a função de peptidase dependente da porção C terminal do substrato, cuja função é a conversão da angiotensina II em angiotensina I, cujo gene regulador é denominado

ACE2⁽¹⁶⁾. Sabe-se que a síndrome respiratória aguda grave provocada pelo novo coronavírus se relaciona com o sistema renina-angiotensina-aldosterona através da ECA2, uma vez que esta enzima funciona como receptor para o SARS-CoV-2, deste modo, mutações no gene ECA2 podem influenciar na capacidade do vírus de reconhecer e infectar uma célula humana^(8,9). Outro fator relevante que torna a ECA2 um alvo terapêutico potencial para COVID-19, é o fato de quando inibida, a ECA2, possui a capacidade em diminuir liberação de citocinas pró-inflamatórias, no qual o controle da tempestade de citocinas nos principais órgãos de localização desta enzima, que são os mesmos onde a doença se prolifera, podem influenciar na terapêutica da COVID-19^(9,13,14,15).

As metaloproteinases da Matriz (MMP2 e MMP9), são endopeptidases dependentes de Zinco que promovem a degradação da matriz extracelular, são fundamentais na remodelação tecidual⁽¹⁷⁾. Segundo Karakurt; Pir⁽¹⁸⁾, a família das MMP's regula processos de citocinas, leucócitos e remodelação matricial, desempenhando um importante papel na infecção. Karakurt; Pir⁽¹⁸⁾, acreditam que inibidores de MMP2 e MMP9 têm potencial para inibir a "tempestade de citocinas" em pacientes severamente afetados, e como já se sabe a supressão de citocinas pode influenciar na infecção por SARS-Cov-2; tudo isto faz dessas endopeptidases um potencial alvo terapêutico para a COVID-19⁽¹⁹⁾.

Os receptores de adenosina ou receptores P1 são uma classe de receptores purinérgicos que estão acoplados a proteína G tendo como ligante endógeno a adenosina, sendo encontrados Quatro tipos: A1, A2a, A2b e A3⁽²⁰⁾. Sabe-se que a adenosina é um metabólito do ATP (adenosina trifosfato), presente em todo o organismo e geralmente detectada em situações em que o ATP é sintetizado, mas não degradado, como em casos de inflamação intensa, de acordo com Tavares *et al.*⁽²¹⁾. Segundo Abouelkhair⁽²²⁾, os receptores A2A são sensores de inflamações teciduais excessivas e conhecidos pelo seu importante efeito anti-

inflamatório e de resolução da inflamação. Deste modo, a inibição destes componentes da via adenosinérgica e da sinalização de adenosina via A2A pode preservar o ATP extracelular, neutralizar os mecanismos defensivos da COVID-19 e rejuvenescer a resposta imune inata e adaptativa; promovendo a limitação da replicação viral para facilitar a produção e sinalização de IFN- β ⁽²²⁾.

De acordo com Kazama⁽²³⁾, os canais KV1.3 promovem o influxo de cálcio e desencadeiam a proliferação e ativação dos linfócitos. O aumento do cálcio citosólico estimula a fosfatase calcineurina, que desfosforila o fator nuclear das células T ativas (NFAT), causando o acúmulo no núcleo e se ligando a região promotora de genes codificadores de citocina. Quando os canais KV1.3 são suprimidos, reduz a produção de citocina, já sendo sinalizado por vários autores, que este fenômeno implica na supressão da resposta imune a partir da inibição das células T, o que promove o controle da replicação viral^(9,14,19).

O retículo endoplasmático (RE) tem a função de sintetizar as proteínas de transmembranas nos eucariotos⁽²⁴⁾. A replicação do coronavírus ocorre no citoplasma e está diretamente relacionado ao RE. Esta replicação induz o estresse e conseqüentemente a resposta proteica desdobrada nas células infectadas. Estas modulam várias vias de sinalização como as vias quinases, respostas inflamatórias, apoptose, autofagia e imunidade inata. A entrada em excesso de proteína para o sistema de encapsulamento de proteínas do RE interrompe o equilíbrio entre a demanda de síntese proteica e a capacidade de encapsulamento da organela, resultando no acúmulo de proteínas no lúmen do RE, promovendo uma resposta ao estresse e interferindo na replicação viral^(25,26).

As Janus associated Kinases (JAK), compreende uma família de quatro proteínas intracelulares (JAK1, JAK2, JAK3 e tyrosin kinase 2 [TYK2]) que estão envolvidas na transmissão de sinais de citocinas. Quando ativadas, fosforilam os resíduos de tirosina, possibilitando a regulação gênica, que resulta no papel crucial das vias de sinalização das JAK'S nas respostas imunológicas e inflamatórias^(27,28). Sabe-se que o

tratamento de tempestades de citosina foi proposto também através da sinalização de citocinas mediada por proteínas JACK's, uma vez inibida, está via apresenta-se como uma estratégia terapêutica por síndrome de liberação de citocinas (RSC), que acarretará na desestabilização ou inibição da tempestade de citocina e conseqüentemente na resposta imunológica celular⁽²⁹⁾.

SARS-CoV-2 apresenta a proteína não estrutural 3 (NPS3), sendo este o maior e principal componente do complexo de replicação e transcrição, estas proteínas quando quebradas, pela proteinase do tipo papaína, bloqueia a resposta imune inata do hospedeiro, promovendo a expressão de citocinas⁽³⁰⁾. Esta proteína é responsável pela iniciação da tradução por se ligar simultaneamente à porção 3' do mRNA viral. O macrodomínio NPS3 é capaz de reter a capacidade da RNA-polimerase de se ligar a ADP-ribose, essa não ligação, promove uma modificação pós-traducional de proteínas catalizadas por ADP-ribose, impedindo a sinalização e reparo de danos no RNA, deste modo o NPS3 é essencial para a replicação do SARS-CoV-2, tornando-se um alvo terapêutico promissor⁽³¹⁾.

A Guanina-N7-Metiltransferase (N7-MTASE) é uma enzima encontrada no terminal C da proteína NPS4 que também inclui o domínio da exoribonuclease no terminal N; é capaz de fechar as extremidades 5' do RNA genômico viral e RNA's sub-genômico para escapar da imunidade inata do hospedeiro. O bloqueio desta enzima promove a falha no capeamento da RNA promovendo a degradação do RNA viral, dificultando a replicação de SARSC. Tudo isto, torna a N7-MTASE um alvo potencial para inibir o SARS-CoV-2⁽³⁾.

A proteína 3CLPro-Cisteína-protease tipo 3-quinotripsina (3CLPro), também conhecida como MPro, é uma proteína dimérica, que contém duas unidades denominadas promotores, no qual cada uma tem três domínios. Está presente no SARS-CoV-2 que processa poliproteínas por ação proteolítica da enzima replicase (PP1a e PP1b) para liberar polipeptídeo funcional. Esta proteína é essencial para a replicação viral, e sua inibição afeta diretamente o processo de transcrição⁽¹⁹⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos estudos incluídos nesta revisão apontou a existência de 11 potenciais alvos específicos para intervenção terapêutica da COVID-19, os quais indicam que o bloqueio desses alvos, pode interferir na replicação viral e na resposta imune do hospedeiro infectado pelo coronavírus. No entanto, a continuidade de estudos que buscam identificar alvos terapêuticos a curto prazo é, atualmente, a melhor estratégia.

REFERÊNCIAS

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity* [internet]. 2020. [acesso 07 jul 2020]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/>
2. World Health Organization [internet]. Geneva; c2020 [acesso 07 jul 2020]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>.
3. Selvaraj C, *et al.* Structure-based virtual screening and molecular dynamics simulation of SARS-CoV-2 Guanine-N7 methyltransferase (nsp14) for identifying antiviral inhibitors against COVID-19. *Journ of Biomolecular Structure and Dynamics* [internet] 2020 [acesso 09 jul 2020]. Disponível em: <https://www.tandfonline.com>
4. Falavigna M, *et al.* Diretrizes para o tratamento farmacológico da covid-19. Consenso da associação de medicina intensiva brasileira, da sociedade brasileira de infectologia e da sociedade brasileira de pneumologia e tisiologia. *Rev Brasileira de Terapia Intensiva*. [internet]. 2020. [acesso 09 jul 2020]. Disponível <http://rbti.org.br/artigo-listar>
5. Monte L, *et al.* Complicações atípicas e características clínico-epidemiológicas do COVID-19: uma revisão integrativa. *Rev Eletrônica Acervo Saúde* [internet]. 2020. [acesso 10 jul 2020]. Disponível em <https://www.index.php/saude/article/1937>.
6. Kelly JA, Dinman JD. Structural and functional conservation of the programmed -1 ribosomal frameshift signal of SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *BioRxiv* [internet]. 2020. [acesso 14 jul 2020]. Disponível em: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.
7. Li J.; Zhan P, Liu X. Targeting the entry step of SARS-CoV-2: a promising therapeutic approach. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [internet]. 2020. [acesso 07 jul 2020]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-0195-x>.
8. Chen W, Strich U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview *Current Tropical Medicine Reports*. [internet] 2020a. [acesso em 08 jul 2020] Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40475-020-0020>.
9. Baig MS, Alagimuthi M, Rajpoot S, Saquib U. Identification of a potential peptide inhibitor of SARS-Cov-2 targeting its Entry into the Host Cells. *Drugs in Research & Develop*. [internet]. 2020. [acesso em 10 jul 2020]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40268-020-00312-5#citeas>.
10. Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh J, Akhtar A. Coronavirus (COVI-19): A review of clinical features diagnosis and treatment. *Cureus* [internet]. 2020. [acesso 08 jul 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7170025/>.
11. Zhang P, *et al.* Evaluation of recombinant nucleocapsid and spike proteins for serological diagnosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv Preprint* [internet] 2020 [acesso 14 jul 2020]. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/>
12. Wan S *et al.* Linical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *Journal of Medical Virology* [internet] 2020 [acesso 14 jul 2020] Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25783>.

13. Casalino L et al. Shielding and Beyond: The Roles of Glycans in SARS-CoV-2 Spike Protein. *BioRxiv* [internet]. 2020. [acesso em 08 jul 2020]. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.11.146522v1>.
14. Araújo IG, Morais ACLN. Fusão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) em células humanas: papel da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e da Serina Protease transmembranar 2 (TMPRSS2). *Inter Journ of Medicina and Health*. [internet]. 2020. [acesso em 08 jul 2020] Disponível em: <https://www.iajmh.com/iajmh/article/view/110/113>.
15. Sallenave JM, Guillot L. Innate Immune Signaling and Proteolytic Pathways in the Resolution or Exacerbation of SARS-CoV-2 in Covid-19: Key Therapeutic Targets? *Frontiers Immunology* [internet] 2020. [acesso 10 jul 2020] Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01229/full>.
16. Vaduganathan M et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine* [internet] 2020. [acesso 08 jul 2020] Disponível em <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsr2005760>.
17. Chen G, Ge D, Zhu B, Shi H, Ma Q. Upregulation of matrix metalloproteinase 9 (MMP9)/tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP1) and MMP2/TIMP2 ratios may be involved in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Journ of Inter Medical Research*. [internet]. 2020 [acesso 08 jul 2020]. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300060520919592>. Acesso em 08/07/2020.
- 18 - Karakurt HU, Pir P. Integration of transcriptomic profile of SARS-Cov-2 infected normal human bronchial epithelial cells with metabolic and protein-protein interaction networks. *Turkish Journal of Biology* [internet] 2020. [acesso 07 jul 2020]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32595353/>.
- 19 - Kumar S. COVID-19: A Drug Repurposing and Biomarker Identification by Using Comprehensive Gene-Disease Associations through Protein-Protein Interaction Network Analysis. *Preprints* [internet] 2020. [acesso 08 jul 2020]. Disponível em: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0440/v1>.
20. Ramírez S, Pauca E. Utilidad de la Resonancia Magnética Cardíaca con Estrés Farmacológico para valorar Isquemia Miocárdica. *Archivos Peruanos de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* [internet]. 2020. [acesso 10 jul 2020]. Disponível em: <http://167.114.115.65/index.php/apccc/article/view/8/4>.
21. Tavares LP et al. Blame the signaling: Role of cAMP for the resolution of inflammation. *Pharmacological Research* [internet]. 2020. [acesso 08 jul 2020] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0954682020300001>.
22. Abouelkhair MA. Targeting the CD73-adenosine axis in COVID-19 immunotherapy 2. *OSF Preprints* [internet]. 2020. [acesso em 08 jul 2020]. Disponível em: <https://osf.io/9b2hu>.
23. Kazama I. Targeting lymphocyte Kv1.3-channels to suppress cytokine storm in severe COVID-19: Can it be a novel therapeutic strategy? *Drug Discoveries & Therapeutics* [internet] 2020. [acesso 07 jul 2020]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32581194/>.
24. Herrera ME. Estructura de la partícula viral, organización del genoma y ciclo de replicación. *Rev Integralização Universitária em Salud* [internet]. 2020. [acesso 13 jul 2020]. Disponível em: <file:///C:/Users/gimar/Downloads/907-Texto%20del%20artículo-1870-2-10-20200519.pdf>RIUS.
25. Anastasopoulou S, Mouzaki A. The biology of SARS-CoV-2 and the ensuing COVID-19. *Achaiki Iatriki* [internet] 2020. [acesso em 13 jul 2020]. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Mouzaki_Athanasia/publication/340429237_The_biology-of-SARS-CoV-2-and-the-ensuing-COVID-19.pdf.

26. Sureda A, *et al.* Endoplasmic reticulum as a potential therapeutic target for covid-19 infection management? *European Journal of Pharmacology* [internet] 2020 [acesso 09 jul 2020] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/>

27. Gadina M, *et al.* Translating Jaks to JAKinibs. *Journ of Immunology* [internet]. 2020 [acesso 13 jul 2020]. Disponível em: <https://www.jimmunol.org/content/204/8/2011.abstr> act.

28 - Santos D, Mendes S, Morgado, M. Inibidores das Janus Associated Kinases na terapêutica farmacológica. *Rev Portuguesa de Farmacoterapia* [internet]. 2020. [acesso 13 jul 2020] Disponível em: <file:///C:/Users/gimar/Downloads/127-Texto%20Artigo-289-1-10-20170418.pdf>.

29. Lou W *et al.* Targeting JAK-STAT Signaling to Control Cytokine Release Syndrome in COVID-19. *Trends in Pharmacological Sciences* [internet] 2020. [acesso em 17 jul 2020] Disponível em: <https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/>

30. Yin C. Genotyping coronavirus SARS-CoV-2: methods and implications. *Genomics* [internet] 2020 [acesso 14 jul 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>

31. Sapova N *et al.* Hidden genomic diversity of SARS-CoV-2: implications for qRT-PCR diagnostics and transmission. *BioRxiv* [internet] 2020. [acesso 07 jul 2020] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337385/pdf/nihpp-2020.07.02.184481.pdf>.

Fontes de financiamento: Não

Conflito de interesse: Não

Recebido: 31/07/2020

Aprovado: 13/04/2021

Publicação: 29/10/2021

Endereço para correspondência: Giani Maria Cavalcante. Instituto de Tecnologia de Pernambuco (ITEP). Av. Prof Luiz Freire, 700. Cidade Universitária, Recife – PE. CEP 50.740-545. Faculdade Uninassau Caruaru (UNINASSAU). BR 104, KM 68, n 1215 - Agamenon Magalhães, Caruaru - PE, 55000-000. Brasil. E-mail: gianimc@icloud.com

DOI: <https://doi.org/10.26694/jcshuufpi.v4i2.1003>

CRANIOPLASTIA DE FRONTAL COM MALHA DE TITÂNIO APÓS CRANIECTOMIA DESCOMPRESSIVA

FRONTAL CRANIOPLASTY WITH TITANIUM MESH AFTER DECOMPRESSIVE CRANIECTOMY

Laís Inês Silva Cardoso¹, Sérgio Éberson da Silva Maia², João Marques Mendes Neto³, Renato da Costa Ribeiro⁴, Carlos Eduardo Mendonça Batista⁵, Simei André da Silva Rodrigues Freire⁶.

1 Residente em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, Hospital Universitário, Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI), Cirurgiã-Dentista Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Brasil.

2 Cirurgião Dentista pela Unileão, Juazeiro do Norte – CE. Cirurgião Bucomaxilofacial pela Universidade Federal do Piauí (UFPI), Brasil.

3 Cirurgião Dentista pela UESPI, Parnaíba – PI. Cirurgião Bucomaxilofacial pela Universidade Federal do Piauí (UFPI), Brasil.

4 Cirurgião Bucomaxilofacial pelo Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, mestre em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba - FOP/UNICAMP, preceptor do Hospital Universitário (UFPI), Brasil.

5 Cirurgião Bucomaxilofacial e mestre em Odontologia pela Universidade Federal do Piauí – UFPI, preceptor do Hospital Universitário (HU-UFPI), Brasil.

6 Cirurgião Bucomaxilofacial pelo CFO, mestre e doutor em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba - FOP/UNICAMP, preceptor do Hospital Universitário (HU-UFPI), Brasil.

RESUMO

O osso frontal compõe a região anterior do crânio e suas principais funções são proteger o encéfalo de traumas diretos e infecções. Na ocorrência de perda de parte desse osso, há uma desarmonia funcional e anatômica, sendo indicada sua reconstrução. O objetivo deste trabalho é apresentar um relato de cranioplastia de osso frontal, decorrente de uma craniectomia descompressiva de urgência, utilizando como material a malha de titânio. Relato do caso: Paciente do gênero masculino, 32 anos, apresentou-se ao serviço de cirurgia bucomaxilofacial do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí com queixa de “sofri um acidente e afundou meu rosto”. Vítima de acidente motociclístico há cerca de 12 meses antes da consulta citada, foi submetido à uma cirurgia do tipo craniectomia descompressiva, onde foi removido parte do seguimento ósseo frontal cominuído durante o trauma, permanecendo com defeito ósseo resultante da abordagem neurocirúrgica, abrangendo as corticais externa e interna do osso frontal. A partir da queixa principal, resultados dos exames clínico e de imagem foi proposto a cranioplastia para reconstrução do osso frontal com malha de titânio. Para o embasamento teórico do caso foi realizado levantamento bibliográfico acerca do tema na base PubMed, utilizando os descritores: Fratura do crânio com afundamento; Osso frontal; Titânio, foram selecionados artigos que apresentaram discussão referente à escolha do material de reconstrução. Resultados: a instalação e adaptação da malha de titânio possibilitou a correção do defeito na região frontal, favorecendo a proteção do encefalo e restabelecendo a estética do terço superior da face. Conclusão: Diversos materiais de reconstrução são citados na literatura, entretanto, nenhum contempla todas as características ideais para todos os casos. O titânio é considerado uma excelente opção em termos de força, baixos índices de infecção, alta

biocompatibilidade e por ser biologicamente inerte. A cranioplastia para reconstrução do osso frontal possibilita o restabelecimento estético e funcional nos casos de defeitos extensos onde a perda do arcabouço de proteção do encefalo além de alteração do contorno do terço superior da face gera também uma susceptibilidade a injúrias das estruturas intracranianas.

DESCRITORES: Fratura do crânio com afundamento; Osso frontal; Titânio.

ABSTRACT

The frontal bone is part of the anterior cranium and its main functions are to protect the brain from direct trauma and infections. In the event of loss of part of this bone, there is a functional and anatomical disharmony, needing its reconstruction. The aim of this paper is to present a report of frontal bone cranioplasty, the defect was the result of an urgent decompressive craniectomy, using a titanium mesh as material. Case report: A 32-year-old male patient presented to the maxillofacial surgery service of the University Hospital of the Federal University of Piauí with the complaint of "I had an accident that depressed my face". He was victim of a motorcycle accident about 12 months before the mentioned appointment, a decompressive craniectomy surgery was performed, and the comminuted segment of the frontal bone fractured during the trauma was removed, remaining a bone defect resulted from the neurosurgical approach, including cortical external and internal frontal bone. Based on the main complaint, clinical and imaging exam results, cranioplasty was proposed to reconstruct the frontal bone with titanium mesh. For the theoretical basis of the case, a bibliographic survey about the theme was carried out in the PubMed database, using the descriptors: Blood fracture with sinking; Frontal bone; Titanium, articles were selected that separated regarding the choice of reconstruction material. Results: the installation and adaptation of the titanium mesh enabled a correction of the defect in the frontal region, favoring the protection of the brain and restoring the aesthetics of the upper third of the face. Conclusion: Several reconstruction materials are mentioned in the literature, however, none contemplates all the characteristic ideas for all cases. Titanium is considered an excellent option in terms of strength, low infection rates, high biocompatibility, and biologically inert. Reconstruction of the frontal bone allows the restoration of aesthetics and functionality in cases of extensive defects where the loss of the brain's protective framework, in addition to changing the contour of the upper third of the face, also generates a susceptibility to injuries such as intracranial structures.

KEYWORDS: Skull Fracture, depressed; Frontal bone; Titanium.

Como citar este artigo (*Vancouver*):

Cardoso LIS, Maia SES, Mendes Neto JM, Ribeiro RC, Batista CEM, Freire SASR. Cranioplastia de frontal com malha de titânio após craniectomia descompressiva. J. Ciênc. Saúde [internet]. 2021 [acesso em: dia mês abreviado ano]; JCS HU-UFPI. maio-ago. 2021; 4(2):26-34. Disponível em: DOI:

<https://doi.org/10.26694/jcshuufpi.v4i2.1003>



Esta obra está licenciada sob uma Licença *Creative Commons* [Atribuição 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

INTRODUÇÃO

Os defeitos de osso frontal podem ser resultantes de ressecção de tumores, osteomielites, seqüela de cirurgias neurológicas (como craniectomias descompressivas), e traumas, sendo considerada uma fratura relativamente incomum (representa 6 a 12% de todas as fraturas craniofaciais). Quando resultante de trauma, a causa mais comum são os acidentes com veículos motores, seguida de agressões físicas e quedas. Como a parede anterior do osso frontal é capaz de suportar energia de alta intensidade, geralmente a ocorrência desta fratura está associada a injúrias intracranianas^(1,2,3).

A função primária do crânio é abrigar e proteger o cérebro, de maneira que qualquer pequeno defeito ósseo pode tornar o paciente vulnerável a traumas diretos neste órgão, ser uma via para infecções, alterar a dinâmica de produção do líquido cérebrospinal, aumentar o risco de formação de pseudomeningoceles, além do defeito estético prontamente perceptível^(2,4).

A craniectomia descompressiva é um procedimento tradicional e baseado em evidências, indicada para os casos onde há aumento da pressão intra-craniana não responsiva ao tratamento com medicamentos. O procedimento consiste na remoção de uma janela óssea, de maneira a permitir que o aumento de líquido cérebrospinal ou coleção de sangue, que está aumentando a pressão cerebral, drenem externamente, e o equilíbrio fisiológico seja restabelecido^(5,6).

Diversas abordagens cirúrgicas são relatadas na literatura para a reconstrução de defeitos da parede anterior do osso frontal, com aplicação de materiais distintos, tais como: polimetilmetacrilato (PMMA), placas e malhas de titânio, osso autógeno, polieter-eter-acetona (PEEK), todos apresentam vantagens e desvantagens, demandando um correto planejamento e individualização da abordagem de cada caso, observando o custo-benefício de cada material e os objetivos do tratamento proposto^(7,8).

O objetivo deste estudo é apresentar um relato de caso de cranioplastia para reconstrução da parede anterior do osso frontal utilizando como material a malha de titânio para tratamento de seqüela de craniectomia descompressiva. reconstrução. Comitê de Ética CAAE: 40341120.9.0000.8050.

RELATO DE CASO

Paciente do gênero masculino, 32 anos, oriundo do interior do estado do Piauí, apresentou-se ao serviço de cirurgia bucomaxilofacial do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí com queixa de “sofri um acidente e afundou meu rosto”. O histórico do paciente refere-se a um acidente motociclístico há cerca de 12 meses antes da consulta citada, este foi submetido à uma cirurgia do tipo craniectomia descompressiva, na qual foi removido parte do seguimento ósseo frontal cominuído durante o trauma, e com objetivo de reestabelecer a fisiologia intra-craniana. Na Figura 1. A, B e C observa-se por meio de imagens tomográficas o defeito ósseo resultante da craniectomia descompressiva, a qual abrangeu as corticais externa e interna do osso frontal.

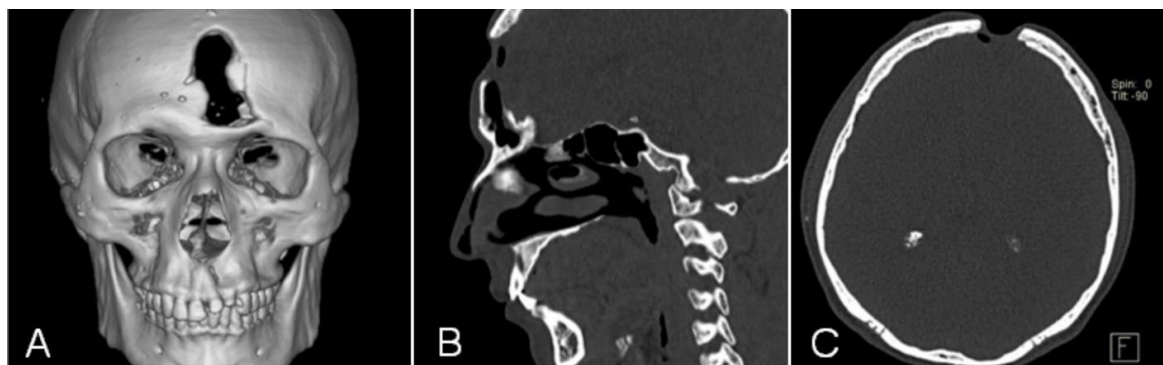


Figura 1 - Imagens pré-operatórias de tomografia computadorizada da face, evidenciando o defeito ósseo em região frontal mediana, com perda óssea das corticais externa e interna. A – reconstrução 3D, B – corte sagital e C – corte axial.

O paciente nega alterações sistêmicas, vícios, e uso contínuo de medicamentos. Ao exame clínico foi possível observar um afundamento na região frontal, atingindo os limites do seio frontal, evidenciada na

Figura 2. A em vista frontal e B em vista ínfero-superior. O paciente também nega qualquer sintomatologia relacionada ao sistema nervoso, como convulsões, e alteração dos níveis de consciência.



Figura 2 - Paciente em avaliação clínica pré-operatória permite observar defeito côncavo em região frontal média, com sutil deslocamento para a esquerda. A. Vista frontal; B. Vista ínfero- superior.

Foi solicitada uma interconsulta com a equipe da neurocirurgia, de maneira a garantir a segurança do paciente na realização do procedimento de cranioplastia. A especialidade liberou o paciente da necessidade de qualquer medicamento por parte deles, e manteve o acompanhamento do paciente em caráter ambulatorial apenas se necessário.

Desta maneira, como plano de tratamento optou-se pela reconstrução de osso frontal com o uso de tela de titânio de estoque, por ser um material de boa manipulação, modelável, e prontamente disponível pelo hospital. O procedimento foi realizado sob anestesia geral.

O acesso de escolha foi a incisão bicoronal, realizada sob as recomendações clássicas do professor Edward Ellis III e Michael F. Zide⁽⁷⁾, de maneira a proteger a fáscia temporal e seu conteúdo, manter o pericrânio íntegro e a ser incisado apenas na região próxima ao defeito ósseo, e ao rebater o retalho, cuidadosamente descolar o tecido circundante a região de craniectomia, de maneira a não expor a dura mater. A sequência cirúrgica é apresentada na Figura 3. A. Demarcação da incisão bicoronal, levando em consideração sua posição ântero-posterior respeitando o “pico de viúva” presente em pacientes que tem calvície, além da presença de demarcações verticais para o reposicionamento em posição adequada do

retalho; B. Retalho coronal evertido, periósteo mantido em posição, sendo incisado apenas na área de interesse cirúrgico; C. Periósteo em evidência, respeitando o

contorno do defeito ósseo, de maneira a evitar a exposição da dura-máter; D. Periósteo repousando sobre compressa.

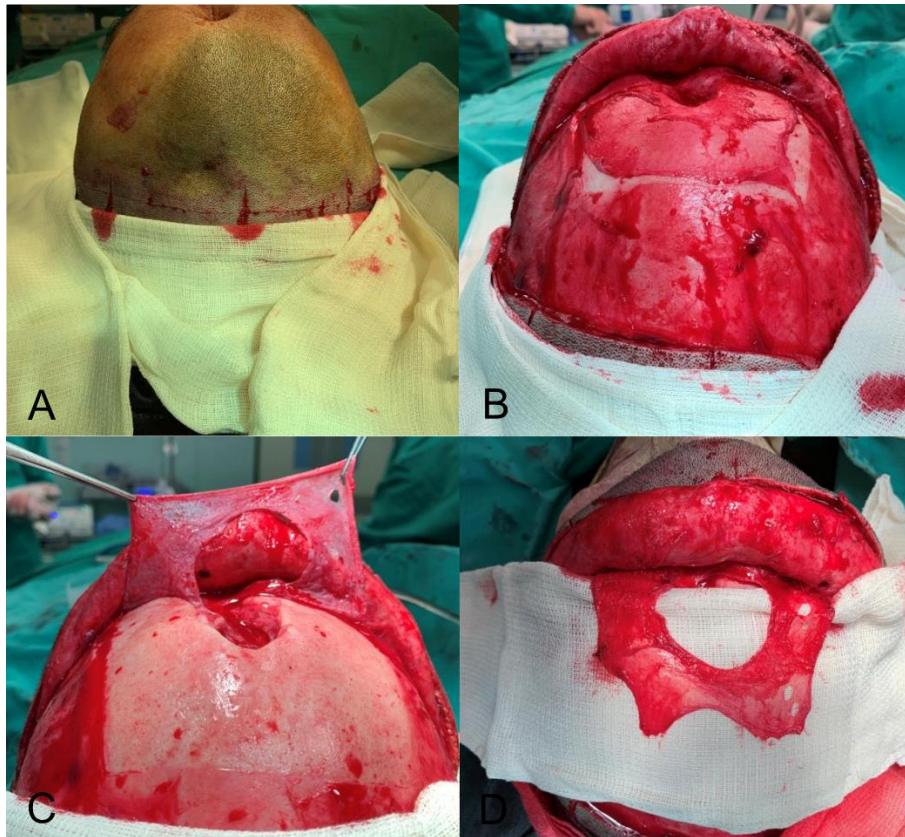


Figura 3 - Acesso bicoronal em sequência: A. Marcação da incisão bicoronal posterior ao “pico de viúva”, com marcações verticais para posterior reposicionamento do retalho; B. retalho bicoronal evertido, de maneira que o periósteo foi mantido em posição, e incisado apenas na área de interesse cirúrgico; C. Elevação do periósteo, havendo manutenção do contorno do defeito ósseo, de maneira a proteger e evitar possível exposição da dura-máter; D. Periósteo em evidência, mantendo o contorno da área de defeito ósseo.

Então a tela de titânio de tamanho equivalente ao defeito foi selecionada e modelada, deixando suas arestas circulares, de maneira a evitar exposição transcutânea, e sendo fixada em região de osso saudável, com parafusos de 4mm do sistema 1.5. Na Figura 4. A. Tela de titânio sendo cortada no formato adequado, sobre o template utilizado para a medição; B. Excesso removido e embalagem estéril de fio de

sutura utilizada como template. Após a fixação a placa, o retalho coronal foi reposicionado, de maneira a checar o contorno anatômico da frente do paciente, o contorno foi considerado aceitável, e assim a malha foi recoberta com o periósteo da região adjacente. O retalho foi levado de volta à sua posição inicial, suturado em planos, não foi instalado dreno, evidente nas Figuras C e D.

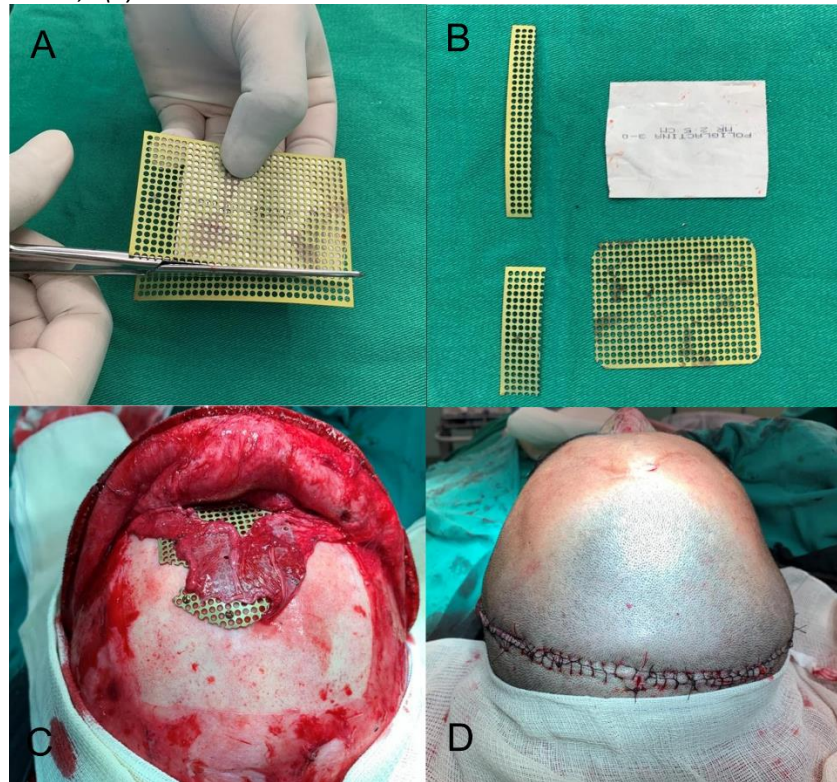


Figura 4 – A. Utilização de um template para o recorte da tela no formato apropriado; B. O template utilizado pode ser a embalagem estéril do fio de sutura a ser utilizado; C. Tela de titânio já recortada e fixada em posição, sendo recoberta pelo perióstio; D. Suturas em posição.

Nas Figuras 5. A e B é possível observar a melhora do aspecto clínico do paciente, que ainda se encontrava em 3º dia de pós-operatório, tendo uma melhora precoce do quadro cirúrgico. Nas Figuras 6. A, B e C

observamos a presença da tela de titânio de reconstrução em posição.



Figura 5 - Paciente em 3º dia de pós-operatório, evidenciando contorno satisfatório da região frontal.

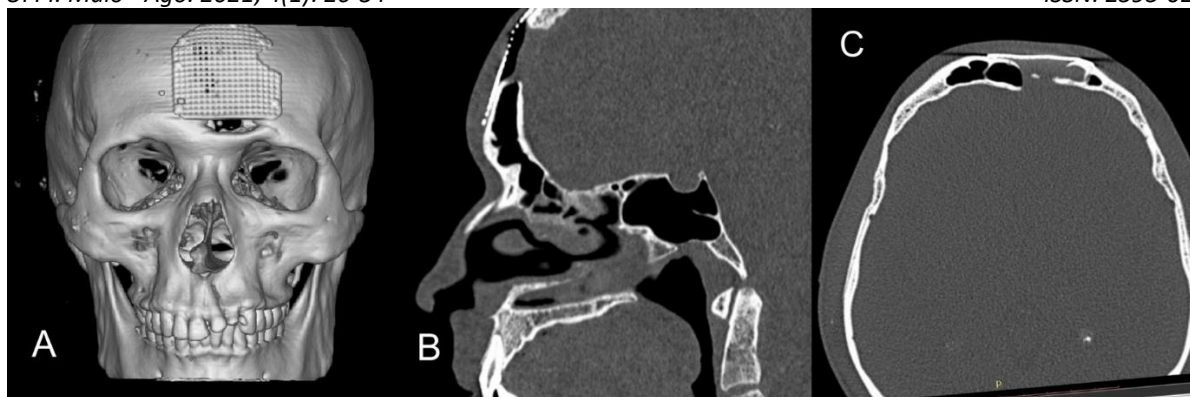


Figura 6 - Imagens de tomografia computadorizada, pós-operatória, evidenciando o posicionamento da tela de titânio da reconstrução realizada. A. Imagem de reconstrução 3D; B. Corte sagital e C. Corte axial.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O período ideal que se deve aguardar para realização da cranioplastia após uma craniectomia descompressiva é objeto de muitos estudos. Bjornson e colaboradores⁸ em estudo publicado em 2019, consideram uma reconstrução precoce aquela realizada de 6 semanas a 3 meses após a cirurgia descompressiva, da maneira que 3 meses é a divisão entre precoce e tardia. Noventa paciente foram objeto desse estudo, 89 receberam tela de titânio customizada e um paciente recebeu uma prótese de PEEK (poli-éter-cetona); destes, 66 pacientes (73%) foi submetido à cranioplastia tardia (mais de 3 meses), e 24 (27%), cranioplastia precoce. A taxa de complicações foi de 21% no grupo precoce, e 30% no grupo tardio, e as principais complicações foram infecção (8% precoce e 13% tardio, hidrocefalia, pneumoencéfalo sintomático, hematoma pós-operatório, e incompatibilidade estética. Os autores defendem que a cranioplastia precoce tem os melhores resultados.

No entanto, Madare e colaboradores⁽¹⁾ em estudo de 2019, performaram cranioplastia com malha de titânio em um grupo de 100 pacientes, todos considerados tardios (1 a 6 anos após a cirurgia descompressiva), apresentando uma taxa de complicações de 5% (05 pacientes), havendo três casos de exposição da tela, um seroma tardio e um caso onde houve necessidade de reposicionamento da placa. Os autores defendem que os principais critérios para realização da cranioplastia sejam ausência de feridas abertas ou contaminadas no crânio, ausência de

convulsões nos últimos 06 meses, e o paciente não apresentar comorbidades significativas.

O caso apresentado foi executado cerca de 13 meses após a ocorrência do trauma ao paciente, levando em consideração a ausência de sintomas neurológicos, tais como crises convulsivas, ausência de feridas ou sinais clínicos de infecção na região do defeito em frente, e estado clínico geral do paciente favorável a realização de um procedimento cirúrgico eletivo e de magnitude.

Cho e Kang⁽⁵⁾ listam as principais razões pelas quais a cranioplastia deve ser executada, após uma craniectomia: proteção do encéfalo, visto que a ausência de algum segmento ósseo da abóboda craniana deixa o cérebro suscetível à injúrias externas; restabelecer uma aparência natural ao contorno do crânio; prevenção da síndrome da trefinado, a qual é caracterizada pela deterioração neurológica após a remoção de uma parte do osso do crânio.⁹ Além dessas, são ressaltadas melhoras no metabolismo cerebral da glicose, na capacidade de reserva vascular cerebral, na regulação do fluxo sanguíneo postural e na circulação do fluido cerebrospinal.

Zanott e colaboradores⁽¹⁰⁾ realizaram ampla revisão sistemática de literatura quanto aos materiais utilizados no procedimento de cranioplastia: o osso autógeno é considerado padrão ouro, apesar da morbidade ao sítio doador, e da taxa de reabsorção de 3 a 22% encontrada, sendo mais comum de ocorrer quando sua área ultrapassa 75cm²; não houve consenso entre os resultados apresentados sobre a Hidroxiapatita, sendo descrita como passível de osteointegração, apesar da discordância de Frassanito e

colaboradores; Poliétercetona ou PEEK é descrito como material de força e rigidez similares ao osso cortical, sendo indicada em defeitos os quais seriam muito extensos para a utilização de osso autógeno; descrito como uma resina acrílica moldável, a qual apresenta força similar a do osso, o Polimetilmetacrilato ou PMMA não é indicado para ser utilizado como substituto ósseo, pois interfere na osteocondução e vascularização, não interage com os tecidos circundantes, e estar suscetível à índices mais altos de infecção; o Titânio é considerado uma excelente opção em termos de força, baixos índices de infecção, alta biocompatibilidade, biologicamente inerte, além de outras características favoráveis, sua principal desvantagem seria a condutibilidade térmica. De qualquer maneira, os autores concluem ressaltando como principal norteador para a escolha do material sendo a decisão do cirurgião.

O paciente em questão, objeto deste relato de experiência, está em acompanhamento ambulatorial há 1 ano e 9 meses, não havendo queixas algicas, estéticas e funcionais no momento, reconstrução utilizando tela de titânio segue curso seguro e previsível, de acordo com a literatura.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As cirurgias reconstrutivas dos ossos do crânio permanecem sendo desafiadoras ao cirurgião, pois além da grande necessidade estética, a técnica operatória deve ser cuidadosa e precisa, devido a proximidade com estruturas nobres. A decisão da oportunidade cirúrgica deve levar em consideração fatores como o estado neurológico do paciente, o período da última abordagem e as suas condições sistêmicas, não sendo indicadas intervenções em pacientes com quadros convulsivos e alterações metabólicas. A escolha do material deve ser guiada pela experiência do cirurgião, risco de infecção, e disponibilidade do mesmo. O titânio mostra-se como material biocompatível, com baixas taxas de infecção e outras comorbidades. A cranioplastia para reconstrução do osso frontal possibilita o restabelecimento estético e funcional nos casos de defeitos extensos onde a perda do arcabouço de proteção do encéfalo além de

alteração do contorno do terço superior da face gera também uma susceptibilidade de injúrias as estruturas intracranianas. Para o caso abordado aqui a técnica cirúrgica e o material utilizado na reconstrução favoreceram a harmonia facial e ganho funcional, suprimindo a demanda relatada pelo paciente, bem como, não apresentou quaisquer complicações durante o pós-operatório imediato e tardio.

REFERÊNCIAS

1. Madaree A, Moyeni N, Le Roux PAJ, Pillay T. Use of Stock Titanium Mesh Plates in Cranioplasty. *J Craniofac Surg.* 2019 Nov-Dec;30(8):2341-4. Doi: 10.1097/SCS.0000000000005778.
2. Chattopadhyay C. Reconstruction of Acquired Frontal Bone Defects Using Titanium Mesh Implants: A Retrospective Study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2019 Mar;18(1):34-9. Doi: 10.1007/s12663-018-1083-6. Epub 2018 Jan 22. PMID: 30728689; PMCID: PMC6328812.;
3. Sakat MS, Kilic K, Altas E, Gozeler MS, Ucuncu H. Comminuted Frontal Sinus Fracture Reconstructed With Titanium Mesh. *J Craniofac Surg.* 2016 Mar;27(2):e207-8. Doi: 10.1097/SCS.0000000000002466.
4. Piazza M, Grady MS. Cranioplasty. *Neurosurg Clin N Am.* 2017 Apr;28(2):257-65. Doi: 10.1016/j.nec.2016.11.008. PMID: 28325460.
5. Cho YJ, Kang SH. Review of Cranioplasty after Decompressive Craniectomy. *Korean J Neurotrauma.* 2017 Apr;13(1):9-14. doi: 10.13004/kjnt.2017.13.1.9. Epub 2017 Apr 30. PMID: 28512612; PMCID: PMC5432454.
6. Brown DA, Wijdicks EF. Decompressive craniectomy in acute brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2017;140:299-318. doi: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00016-7. PMID: 28187804.
7. Hitoshi Y, Yamashiro S, Yoshida A, Mukasa A. Cranial Reconstruction with Titanium Mesh for Open

Depressed Skull Fracture in Children: Reports of Two Cases with Long-term Observation. Kurume Med J. 2020 Jul 1;66(1):77-80. Doi: 10.2739/kurumemedj.MS661011. Epub 2020 May 1. PMID: 32378531.

8. Delaney SW. Treatment strategies for frontal sinus anterior table fractures and contour deformities. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2016 Aug;69(8):1037-45. doi: 10.1016/j.bjps.2016.06.006. Epub 2016 Jun 18. PMID: 27345471.

9. Ellis II E, Zide MF. Surgical approaches to the facial skeleton. Wavery Co., 2 ed., 2006.

10. Bjornson A, Tajsic T, Koliass AG, Wells A, Naushahi MJ, Anwar F, Helmy A, Timofeev I, Hutchinson PJ. A case series of early and late cranioplasty-comparison of surgical outcomes. Acta Neurochir (Wien). 2019 Mar;161(3):467-72. doi: 10.1007/s00701-019-03820-9. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30715606; PMCID: PMC6407742.

11. Santos A et al. Síndrome do trefinado: relato de caso. Arq Bras Neurocir. 2015; 34:327-30.

12. Zanotti B, Zingaretti N, Verlicchi A, Robiony M, Alfieri A, Parodi PC. Cranioplasty: Review of Materials. J Craniofac Surg. 2016 Nov;27(8):2061-72. doi: 10.1097/SCS.0000000000003025. PMID: 28005754.

Fontes de financiamento: Não

Conflito de interesse: Não

Recebido: 12/05/2021

Aprovado: 08/06/2021

Publicação: 29/10/2021

Endereço para correspondência: Laís Inês Silva Cardoso. Residente em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial (HU-UFPI) Piauí, Brasil. E-mail: laisinescardoso@gmail.com