



MANUSCRIPTA MEDICA

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DE SAÚDE

ISSN: 2596-3031

VOLUME 7
2024



EQUIPE EDITORIAL

EDITOR-CHEFE

Prof. Dr. Ricardo Filipe Alves Costa

EDITOR ADJUNTO

Prof. Dr. Wesley Justino Magnabosco

EDITORES ASSOCIADOS

Profa. Dra. Adriana Paula S. Schiaveto

Profa. Dra. Andrea Carla Celotto

Profa. Dra. Célia Machado Ronconi

Profa. Dra. Celine Marques Pinheiro

Profa. Dra. Helena Aparecida Fachim

Profa. Dra. Iêda Regina Lopes del Ciampo

Profa. Ma. Juliana Guidi Magalhães

Prof. Dr. Lucas Tadeu Bidinotto

Prof. Dr. Marcos Lázaro Prado

Profa. Dra. Maria Luiza Nunes Mamede Rosa

Profa. Dra. Mariana Nougalli Roselino

Prof. Dr. Rodrigo Chaves Ribeiro

EDITOR GRÁFICO

Anderson Mattos Lellis

EDITOR DE EXECUÇÃO

Anderson Mattos Lellis

EDITOR DE PRODUÇÃO E REVISÃO

Bibliotecária Daniele Muriel de Oliveira

Faculdade de Ciências da Saúde de
Barretos Dr. Paulo Prata

Av. Loja Maçonica Revonadora 68, nº 100
Bairro Aeroporto Barretos - SP - CEP: 14785-002

ISSN: 2596-3031

SUMÁRIO

02.

Editorial

Ricardo Filipe Alves da Costa

03.

Coinfection of bacterial endocervicitis and human papillomavirus in women of reproductive age

Jeniffer Sena Batista Ferreira et al.

12.

Análise clínica e epidemiológica de crianças e adolescentes com cetoacidose diabética admitidos em hospital de referência do interior do estado de São Paulo

Mariana Remiro & Thais Kataoka Homma

19.

Unique report of endocarditis by *Priestia megaterium*

Lucas Tadeu Bidinotto et al.

24.

Toxina botulínica no tratamento da depressão: uma revisão atualizada das evidências científicas

Celina Antonio Prata et al.

34.

A hospitalização e a infância: relato de ação lúdica prévia a procedimento invasivo

Catharina Moda & Roberta Thomé Petroucic

EDITORIAL

Prezado Leitor,

O presente volume da revista *Manuscripta Medica* traz uma coletânea de estudos que abordam questões emergentes e fundamentais para a saúde pública e clínica, com ênfase em infecções, doenças metabólicas, saúde mental e estratégias humanizadas de cuidado. Os artigos selecionados evidenciam o papel da pesquisa multidisciplinar e sua aplicabilidade na prática clínica.

O primeiro artigo, em inglês e de natureza original, avalia a taxa de coinfeção entre infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) bacterianas e a infecção por Papilomavírus Humano (HPV) em mulheres em idade reprodutiva, identificando fatores de risco associados a essas infecções. O segundo trabalho original aborda a cetoacidose diabética (CAD), por meio da análise do perfil clínico e epidemiológico de crianças e adolescentes admitidos com CAD em um hospital de referência regional.

O relato de caso, também em inglês, apresenta o quadro clínico de um homem imunocompetente com endocardite provocada por *Priestia megaterium*.

Na área de saúde mental, é apresentada uma revisão bibliográfica sobre o uso da toxina botulínica no tratamento da depressão.

Por fim, um relato de experiência sobre a humanização no ambiente oncológico infantil ressalta o papel essencial do brincar e do uso de brinquedos terapêuticos.

Esses estudos demonstram como a combinação de ciência, inovação e humanização pode transformar o cuidado em saúde.

Esperamos ansiosos pela oportunidade de receber sua valiosa contribuição em futuros volumes da *Manuscripta Medica*. Junte-se a nós na promoção do conhecimento e na expansão dos horizontes científicos.

Prof. Dr. Ricardo Filipe Alves da Costa

Editor chefe da revista *Manuscripta Medica*

ricardofacosta@gmail.com



Coinfection of bacterial endocervicitis and human papillomavirus in women of reproductive age

Coinfecção de endocervicites bacterianas e papilomavírus humano em mulheres em idade reprodutiva

Jeniffer Sena Baptista Ferreira¹, Bruna Ribeiro de Andrade Ramos^{1,2}, Gabriel Vitor da Silva Pinto³, Aline do Nascimento Bolpet⁴, Jossimara Polettini⁵, Mariana de Castro Silva¹, Luciana Souza Jorge⁶, Lucas Tadeu Bidinotto^{6,7}, Márcia Guimarães da Silva¹

¹São Paulo State University, Unesp, Department of Pathology, Botucatu Medical School, Botucatu, São Paulo – Brazil

²Western São Paulo University – UNOESTE, Jaú – SP, Brazil

³Marília Medical School – FAMEMA, Marília– SP, Brazil

⁴July 9th University – UNINOVE, Bauru – SP, Brazil

⁵The Federal University of Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brazil

⁶Barretos School of Health Sciences Dr. Paulo Prata - FACISB, Barretos, SP, Brazil.

⁷Molecular Oncology Research Center – Barretos Cancer Hospital, Barretos, SP, Brazil

ABSTRACT

Aim: To evaluate the coinfection rate between bacterial sexually transmitted infection (STI) and Human Papillomavirus (HPV) infection among reproductive-age women and identify risk factors associated with these infections. **Methods:** Five hundred and thirty reproductive-age women, HPV positive, who participated in a previous project about the persistence of Human Papillomavirus infection and cytokines profile were enrolled in this study. Vaginal samples were taken to classify vaginal microbiota by microscopy, according to appropriated scores. Endocervical samples were collected to assess the presence of infection by HPV. For HPV testing we used a manufacturing kit (Roche), then amplified a region of the L1 gene. The remaining endocervical secretion was used to determine *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycoplasma genitalium* infection rates. **Results:** Prevalence of HPV coinfection with *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, and *M. genitalium* was 14.2%, 1.2% and 1.4% respectively. About 42% of women had more than one type of HPV, 1.7% of women presented High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL), and 5.3% presented Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions (LSIL). Overall vaginal dysbiosis was 46%, and 34.9% of those had bacterial vaginosis. Abnormal vaginal microbiota was associated with *C. trachomatis* infection or high-risk HPV. **Discussion/ Conclusions:** A thorough assessment is crucial to provide a better comprehension of bacterial STIs in the presence of HPV. The overall HPV coinfection with *C. trachomatis* is high. The association of abnormal vaginal microbiota reinforces the importance of maintaining a dominated *Lactobacilli spp.* vaginal microbiota to protect against the acquisition of STIs, especially in HPV-infected women.

Keywords: Coinfection, dysbiosis, HPV, sexually transmitted infection.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a taxa de coinfeção entre infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) bacterianas e infecção por Papilomavírus Humano (HPV) entre mulheres em idade reprodutiva e identificar fatores de risco associados a essas infecções. **Metodologia:** Quinhentas e trinta mulheres em idade reprodutiva, HPV positivas, incluídas em projeto anterior sobre persistência da infecção por HPV, foram incluídas neste estudo. Amostras vaginais foram coletadas para classificar a microbiota vaginal por meio de microscopia. Amostras endocervicais foram avaliadas para a presença de HPV. Para o teste de HPV, utilizamos um kit de fabricação (Roche) e, em seguida, amplificamos uma região do gene L1. As secreções endocervicais restantes foram utilizadas para determinar as taxas de infecção por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Mycoplasma genitalium*. **Resultados:** A prevalência de coinfeção por HPV com *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* e *M. genitalium* foi de 14,2%, 1,2% e 1,4%, respectivamente. Aproximadamente 42% das mulheres tinha mais de um tipo de HPV, 1,7% apresentaram lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) e 5,3% apresentaram lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL). A disbiose vaginal geral foi de 46%, e 34,9% dessas tinham vaginose bacteriana. A presença de disbiose vaginal foi associada à infecção por *C. trachomatis* ou HPV de alto risco. **Discussão/ Conclusão:** Uma avaliação minuciosa é crucial para proporcionar melhor compreensão das ISTs bacterianas e HPV. A coinfeção geral por HPV com *C. trachomatis* é alta. A associação da microbiota vaginal anormal reforça a importância de manter uma microbiota vaginal dominada por *Lactobacillus spp.* para proteger contra ISTs, especialmente mulheres infectadas por HPV.

Palavras-chave: Coinfeção, disbiose, HPV, infecção sexualmente transmissível.

INTRODUCTION

Globally human papillomavirus (HPV) infection is one of the most prevalent sexually transmitted infections (STIs)^{1,2}. HPVs are small DNA viruses with a simple DNA double-stranded DNA genome that infects squamous epithelial or cells with the potential for squamous maturation. These viruses are classified by genotype and can be separated in high or low risk, depending on their oncogenic potential. Most women in the world will be infected with genital HPVs at an unspecified time, with a lifetime risk of infection of 50–80%³. Most HPV infections resolve as a consequence of the development of cell-mediated immunity accompanied by seroconversion and antibody to the major coat protein L1. However, not all women can make a successful cell mediated immune response, this means they remain HPV DNA positive^{4,5}.

Persistence of high-risk HPV is the major risk for the further development of high-grade intraepithelial disease and cervical cancer, but also there is evidence that high-risk HPV infection per se is not enough for the subsequent outcomes: squamous cell or adenocarcinoma of the cervix. Generally, in immunocompetent individuals, the progression to high-grade precancerous lesions is slow, yet so, cervical cancer represents a major health issue worldwide; in Brazil, the incidence of new cases remains high. At least 15 genotypes of high-risk HPV have already been identified, still, not all women who present these types will develop cancer⁵. Apart from identifying HPV genotypes, it is of paramount importance to consider other risk factors that transcend sexual behavior, age or smoking habits. The high burden of the persistence of HPV can be enhanced by the presence of other sexually transmitted infections and have an impact on the natural history of HPV⁶.

It is widely known that *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycoplasma genitalium* are three of the most common bacterial STIs of gynecological relevance, which individually trigger inflammatory processes. Their influence as cofactors regarding the persistence of HPV is known to a small extent^{7–11}. Infections by these bacteria share mutual risk factors like short-term relationships, precocious intercourse age, and lack of protection barrier usage. These etiological agents colonize the lower genital

tract causing endocervicitis^{12–15}, but about 70% of the cases are asymptomatic, which represents a major sexual and reproductive problem, as these patients do not get diagnosed or treated. Long-term lower genital tract infections can cause serious consequences like pelvic inflammatory disease (PID), which leads to chronic pain and can evolve to tubal factor infertility and ectopic pregnancy¹¹.

Also, it is becoming evident that cervicovaginal microbiota is engaged in the persistence of HPV infection. Bacterial vaginosis (BV) is a condition characterized by the replacement of *Lactobacilli* by other bacterial species, mostly anaerobes, and is the most frequent vaginal dysbiosis in women of reproductive age. The association of bacterial vaginosis with STIs is well described in the literature^{16–19}. Worldwide, the prevalence of BV varies from 9%–30%^{16–18}, and in Brazil it is around 30%¹⁸.

Women present different patterns of the vaginal microbiota, meaning that the response against genital tract infections varies among them. The specific immune response to infection is regulated by T lymphocytes and two subclasses determine whether the response will be antibody-mediated or cell-mediated (Th1 and Th2). There is a pivotal need to characterize the endocervical environment in this complex dynamic to better understand the mechanisms implicated in the process of establishment of the human papillomavirus virus in immunocompetent women^{18,20–21}.

Therefore, the goal of this study was to determine the endocervical coinfection rate by *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, and *M. genitalium* in reproductive-age women with human papillomavirus infection seen at Primary Health Care Units in Botucatu, São Paulo, and to identify certain risk factors associated with these infections.

PATIENTS AND METHODS

Patients recruitment and sample collection

In 2012 our research group performed an epidemiological study entitled “Influence of endocervicitis by *Chlamydia trachomatis* in the persistence of Human Papillomavirus infection (HPV) and profile of cytokines produced in the

cervical secretion of immunocompetent women” to assess the influence of *Chlamydia trachomatis* as a cofactor for the risk of persistent HPV infection in 1640 women seen at Primary Health Care Units in Botucatu. For this study, the eligibility criteria were 72 hours of sexual abstinence, no use of antibiotics for the past 30 days, not pregnant, and not at menopause. All patients signed written informed consent. The collection of samples was approved by the Ethics Research Committee of Botucatu Medical School, UNESP (protocol 893.258–2011, FMB, UNESP).

In the previous study, a questionnaire was applied to the participants to obtain sociodemographic information. In addition, during the physical exam for routine papsmear screening, vaginal samples were taken to classify vaginal microbiota by microscopy, according to Nugent et al. (1991), Cibley & Cibley (1991), and Donders et al. (2002)^{22–24}. Endocervical secretion samples were collected to investigate the presence of infection by HPV. For the present study, we included all women diagnosed with human papillomavirus infection and processed all samples for *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, and *M. genitalium* infection. We excluded in this study women who presented *Trichomonas vaginalis* infection, syphilis, human immunodeficiency virus, and *Herpes simplex* virus infection, totalizing therefore 530 participants.

Detection of HPV

DNA from cervical samples was extracted using an AmpliLute Liquid Media Extraction DNA Kit (Roche Molecular Systems, Inc.) per the manufacturer’s instructions. HPV genotyping was performed using Linear Array Genotyping Test (Roche Molecular Systems, Inc.), which was used to differentiate 37 HPV types, highlighting the high-risk HPV genotypes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59. Positive and negative controls were included in each assay. The human β -globin target was co-amplified to determine the sample adequacy.

Detection of *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia trachomatis screening was performed by conventional Polymerase Chain Reaction (PCR). The reaction was composed of 10 μ L Go Taq Green Master Mix, 2X (Promega, Madison, WI); 1 μ L MgCl₂; 0.2 μ L of each primer (CTP1, CTP2, PL61, and PL62), 4.2 μ L of autoclaved Milli-Q water

(Milli Q Plus, Millipore) and 4 μ L of DNA sample, in a final volume of 20 μ L. Incubations were performed in Eppendorf Mastercycler Personal thermocycler (Applied Biosystems, Foster City, CA) employing the following parameters: initial denaturation at 95°C for 5 minutes, followed by 40 cycles of 95°C for 1 minute for denaturation, 55°C for 1 minute for annealing and 72°C for 1 minute for extension, with a final extension at 72°C for 5 minutes. For all reactions, negative (water) and positive (DNA extracted from *C. trachomatis*-infected McCoy cells) controls were used. For visualization of the amplified products, 1.5% agarose gel electrophoresis was performed and visualized under UV transillumination. The primers used in the reaction amplified two fragments of 201 and 130 base pairs.

Detection of *Neisseria gonorrhoeae*

It was performed a duplex PCR targeting the gonococcal *porA* pseudogene and multicopy *opa* gene. The reaction mix consisted of 10 μ L of 2x QuantiNova Probe PCR Master Mix (including ROX dye); 20x primer probe mix of 1 μ L of pAp and *opa* genes and 4 μ L of H₂O Rnase free, in all reactions we included a negative control (water) and a 5-points standard curve positive control. The limit of detection was 1 copies-equivalent. Amplification and detection were performed on the *Line*- gene K, with an initial hold of 95°C for 2 minutes followed by 45 cycles at 95°C for 5 seconds and 60°C for the 30s. To validate true positive results, we performed a conventional PCR reaction of *cpxB* and *pgi* genes, nonetheless to confirm successful DNA extraction we performed a conventional PCR for detection of β -globin.

Detection of *Mycoplasma genitalium*

For the detection of *M. genitalium*, we performed Real-time PCR targeting the *MgPa* gene that codes an important adhesion protein, using the primers MgPa355F-GAGAAATACCTGATGGTCAGCA and MgPa432R-GTTAATATCATA T A A A G C T C T A C C G T T G T T A T C. The reaction consisted of 12.50 μ L of 2x SYBR green; 0.75 μ L of each primer; 6 μ L of autoclaved Milli-Q water (Milli Q Plus, Millipore), and 5 μ L of DNA sample, totalizing 25 μ L of the final volume, also for all reactions we included a negative (water) and a 5-points standard curve using the positive control

(DNA) provided by Dr. Jorge Timenetsky of the University of São Paulo. The limit of detection was 10 copies-equivalent. Amplification and detection were made on StepOne Plus (Applied Biosystems) with the following condition: 95°C of initial hold 95°C for 10 minutes, followed by 40 cycles at 95°C for 1 minute, and 60°C for 1 second.

Diagnosis of abnormal vaginal flora

Vaginal samples were spread onto glass microscope slides to classify the microbiota pattern following Gram stain according to Nugent's scoring system: normal (scores 0-3), intermediate (4-6), and bacterial vaginosis (7-10). Vaginal candidiasis was based on the presence of yeast blastopores or pseudohyphae on the smears with accompanying inflammatory cells in the presence of vaginal discharge or vulvovaginal pruritus. Cytolytic vaginosis was diagnosed by an increased number of lactobacilli, a paucity of white blood cells, evidence of cytolysis, and the presence of discharge²³. Aerobic vaginitis was diagnosed if smears were deficient in lactobacilli, positive for cocci or coarse bacilli, positive for parabasal epithelial cells, and/or positive for vaginal leucocytes²⁴.

Cervical Cytology Screening

Pap smears were fixed in absolute ethanol, stained, and read at the Cytology Unit of the Department of Pathology, Botucatu Medical School, São Paulo State University (Unesp) and were classified according to the Bethesda system.

Statistical analysis

Analyses were performed using GraphPad Prism 8. The variables age, years of school and number of partners were represented as median and interquartile values (P25-P75). The categorical variables were represented as total number followed by percentage. The significance level adopted was 5%.

RESULTS

Of 530 HPV-positive women included in this study, full laboratory results were available for all participants regarding *C. trachomatis*, *N.*

gonorrhoeae, and *M. genitalium* infection. The median age was 29 years old (23–35), 52.8% did not use condoms, 78.9% were not smokers and the median number of partners was 3 (2 – 5) (Table 1). The prevalence of HPV coinfection with *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* and *M. genitalium* was 14.2%, 1.2% and 1.4%, respectively. A total of 41.7% of women had more than one type of HPV, 1.7% of women presented High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL), and 5.3% presented Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions (LSIL). Overall vaginal dysbiosis was 46%, this included bacterial vaginosis (34.9%), Flora II plus candidiasis (4.0%), and others (7.2%). Altered vaginal microbiota was associated with *C. trachomatis* ($p<0.0001$) or high-risk HPV ($p=0.0002$) infection, but it was not associated with having more than one type of HPV (Tables 2 and 3).

Table 1. Sociodemographic and lifestyle data of patients included in this study.

Variables	Cohort (n=530) n (%)
Age Median (P25-P75)	29 (23–35)
Years of school Median (P25-P75)	11 (8–11)
Number of partners Median (P25-P75)	3 (2–5)
Ethnicity	
White	58.7 (311/530)
Other	41.3 (219/530)
Marital status	
Stable union	34.2 (181/530)
Single	18.7 (99/530)
Others	47.1 (250/530)
Smoking habits	
Yes	23.0 (122/530)
No	78.9 (418/530)
Use of condom	
Yes	46.6 (247/530)
No	52.8 (280/530)

P25: percentil 25, P75: percentil 75.

Table 2. HPV, endocervical bacterial infections, and vaginal microbiota.

Variables	Cohort (n=530) n (%)
Vaginal Microbiota	
Normal Flora	286 (53.9)
Bacterial vaginosis	185 (34.9)
Intermediate+ Candidiasis	21 (4.0)
Other	38 (7.2)
Multiple HPV infections	
HSIL	9 (1.7)
LSIL	28 (5.3)
<i>C. trachomatis</i> infection	75 (14.2)
<i>N. gonorrhoeae</i> infection	6 (1.2)
<i>M. genitalium</i> infection	7 (1.4)

HSIL: High-grade Squamous Intraepithelial Lesions; LSIL: Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions.

Table 3. HPV infection status regarding vaginal microbiota.

Variables	Vaginal Dysbiosis (n=244)	Healthy microbiota (n=286)	P-value
HPV			
High-risk	207	197	0.0002
Low-risk	37	89	
Multiple infections	108 (44.3%)	113 (39.5%)	0.588
<i>C. trachomatis</i> infection	49 (20.1%)	24 (8.4%)	<0. 0001
<i>N. gonorrhoeae</i> infection	2 (0.8%)	5 (1.8%)	0.064

Test performed Chi-square. HPV: human papillomavirus.

DISCUSSION

The presence of HPV is a necessary precursor for cervical cancer development, yet not quite sufficient to induce invasive disease. Some of the factors involved are HPV genotype, sustained viral oncogene expression, viral load, viral genome integration, and persistence^{25,26}. The factors contributing to these events remain unclear; however, the theoretical framework is based on biological and behavioral determinants²⁶.

The epidemiological profile of Brazilian population is restricted since sexually transmitted

infections, except for HIV, syphilis, and hepatitis, are not mandatory reported, therefore, the access to reliable national data is, to some extent, complex. Despite this, studies carried out across the country exhibit a prevalence of *C. trachomatis* that ranges from 12.2% - 22.2%^{27,28} and the prevalence of *N. gonorrhoeae* is about 1.5%²⁹. Regarding *M. genitalium*, some studies performed in Brazil indicate infection rates of 0.9% to 28.1%. This discrepancy can be explained by differences among populations and by the site of sample collection; once in the endocervix, the inflammatory response is more robust than in the vagina, expanding

therefore the survival rate of this microorganism³⁰.

Although the characterization of the endocervical environment is thoroughly approached in the literature, to the best of our knowledge the investigation of human papillomavirus conjointly with three sexually transmitted infections is scarce. Our rates of prevalence for *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, and *M. genitalium* were 14.2%, 1.2% and 1.4%, respectively. The pathogenicity of *M. genitalium* was established in the '90s and, consequently, its screening is still scarce. Additionally, in our experience, the standardization of a technique for *M. genitalium* detection proved to be challenging.

Data of the interference of *N. gonorrhoeae* inducing a disruption in the cervical epithelial barrier or another pathway is insufficient in the literature. The detection of this etiological agent by bacterial culture is still considered to be the gold standard; however, this method is starting to be replaced by a less time-consuming method, the NAATS (nucleic acid amplification tests). *N. gonorrhoeae* comprise different subtypes that exhibit different sequences, varying temporally and geographically, thus resulting in different NAATS and, most importantly, in sequence-related false-negative³¹. Our detection protocol targets two genes: multicopy *opa* gene, and *porA* pseudogene, since only one gene might not be sufficiently conserved in a subtype. Therefore, we followed the recommendation of performing two confirmatory assays, to confirm true positives and ensure great sensitivity and specificity³².

Regarding vaginal microbiota, the frequency of vaginal dysbiosis, and specifically the presence of bacterial vaginosis, in patients who were positive for *C. trachomatis* was high. In addition, we noticed that women with low-risk HPV presented normal patterns of vaginal flora. A study performed in Korea calculated the relative risk between vaginal microbiota and high-risk HPV by their interaction and synergy, and found that women with cervical intraepithelial neoplasia had higher vaginal diversity than healthy controls³³. We also detected in our cohort a statistically significant association between women who presented vaginal microbiota diversity and high-risk HPV. Once bacterial vaginosis-associated strict anaerobes colonize, they produce enzymes and metabolites, which may compromise the cervical epithelial barrier, facilitating HPV entry to the basal

keratinocytes. This, in turn, acts on several cellular pathways that can enable a persistent, productive viral infection and establishment of the disease³³⁻³⁶. Conversely, the acidic environment can inhibit the growth of several potentially pathogenic species, like *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, and *Gardnerella vaginalis*³⁷⁻⁴⁰, and it creates ideal conditions for the cellular metabolic function of the cervicovaginal environment⁴¹⁻⁴³. A study made by our research group showed that proinflammatory cytokines remained unaltered in women with healthy vaginal microbiota even in the presence of endocervicitis by *C. trachomatis*, but bacterial vaginosis was associated with altered inflammatory cytokines, reinforcing the relevance of maintaining a dominated *Lactobacilli* vaginal flora precisely to protect against the acquisition of STIs⁴⁴.

CONCLUSION

A thorough assessment is crucial to provide a better comprehension of bacterial STIs in the presence of HPV. The overall HPV coinfection with *C. trachomatis* is high, and the association of abnormal vaginal microbiota reinforces the importance of maintaining a dominated *Lactobacilli* vaginal microbiota to protect against the acquisition of STIs, especially in HPV infected women.

REFERENCES

1. Cervical Cancer. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization: 2012.
2. Baudu A, Pr  tet JL, Riethmuller D, Chotard M, Moug  n C, Mercier M. Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection types 16/18/45 in a cohort of French females aged 15-23 years. J Epidemiol Glob Hea. 2014 Mar;4(1):35-43.
3. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med. 1997 May 5;102(5A):3-8.
4. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucourt-Boulch D, Wheeler CM. A 2- year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. J Infect Dis. 2007 Jun 1;195(11):1582-9.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J

- Pathol. 1999 Sep;189(1):12-9.
6. Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008 Dec;35(4):519-36; vii.
7. Cheong HC, Yap PSX, Chong CW, Cheok YY, Lee CYQ, Tan GMY, et al. Diversity of endocervical microbiota associated with genital Chlamydia trachomatis infection and infertility among women visiting obstetrics and gynecology clinics in Malaysia. *PLoS One.* 2019 Nov 18;14(11):e0224658.
8. Elwell C, Mirrashidi K, Engel J. Chlamydia cell biology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Jun;14(6):385-400.
9. Cordova de Mendes MC, Cunha da Flório AR. Detecção de Mycoplasma genitalium, M. fermentans e M. penetrans em pacientes com sintomas de uretrite e em indivíduos infectados pelo HIV-1 no Brasil. *J Bras Patol Med Lab.* 2002;38(2):111-8.
10. Balkus JE, Manhart LE, Jensen JS, Anzala O, Kimani J, Schwebke J, et al. Mycoplasma genitalium Infection in Kenyan and US Women. *Sex Transm Dis.* 2018 Aug;45(8):514-21.
11. Quillin SJ, Seifert HS. Neisseria gonorrhoeae host adaptation and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2018 Apr;16(4):226-40.
12. Liu Y, Zhang Y, Yang D, Xu C, Huang Y, Qing Q, et al. Chlamydia trachomatis and mycoplasma infections in tubal pregnancy. *Sci Rep.* 2019 Nov 4;9(1):15979.
13. Manhart LE, Critchlow CW, Holmes KK, Dutro SM, Eschenbach DA, Stevens CE, et al. Mucopurulent cervicitis and Mycoplasma genitalium. *J Infect Dis.* 2003 Feb 15;187(4):650-7.
14. Mobley VL, Hobbs MM, Lau K, Weinbaum BS, Getman DK, Seña AC. Mycoplasma genitalium infection in women attending a sexually transmitted infection clinic: diagnostic specimen type, coinfections, and predictors. *Sex Transm Dis.* 2012 Sep;39(9):706-9.
15. Murray RP, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiologia médica. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
16. Kokkayil P, Dhawan B. Ureaplasma: current perspectives. *Indian J Med Microbiol.* 2015 Apr-Jun;33(2):205-14.
17. Borgdorff H, Tsvitvadze E, Verhelst R, Marzorati M, Jurriaans S, Ndayisaba GF, et al. Lactobacillus-dominated cervicovaginal microbiota associated with reduced HIV/STI prevalence and genital HIV viral load in African women. *ISME J.* 2014 Sep;8(9):1781-93.
18. Marconi C, Duarte MT, Silva DC, Silva MG. Prevalence of and risk factors for bacterial vaginosis among women of reproductive age attending cervical screening in southeastern Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Nov;131(2):137- 41.
19. Borgdorff H, van der Veer C, van Houdt R, Alberts CJ, de Vries HJ, Bruisten SM, et al. The association between ethnicity and vaginal microbiota composition in Amsterdam, the Netherlands. *PLoS One.* 2017 Jul 11;12(7):e0181135
20. Mermelstein, S., Plax, K. Sexually Transmitted Infections. *Curr Treat Options Peds.* 2016; 2:156-70.
21. Thoma ME, Brotman RM, Gray RH, Sewankambo NK, Wawer MJ. Risk and protective factors associated with BV chronicity among women in Rakai, Uganda. *Sex Transm Infect.* 2020 Aug;96(5):380-386.
22. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991 Feb;29(2):297-301.
23. Cibley LJ, Cibley LJ. Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Oct;165(4 Pt 2):1245-9.
24. Donders GGG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaeker A, Salembier G, Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG.* 2002 Jan;109(1):34-43.
25. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006 Aug 31;24(3):S3/42-51.
26. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Gilkison G, Arends MJ, Graham C, et al. Persistent high risk HPV infection associated with development of cervical neoplasia in a prospective population study. *J Clin Pathol.* 2005 Sep;58(9):946- 50.
27. Machado LFA, Fonseca RRdS, Queiroz MAF, Oliveira-Filho AB, Cayres- Vallinoto IMV, Vallinoto ACR, et al. The epidemiological impact of STIs among general and vulnerable populations of the Amazon region of Brazil: 30 years of surveillance. *Viruses.* 2021 May;13(5):855.
28. Santos LM, Vieira MRM, Oliveira JFG, Trindade JQ, Brasiliense DM, Ferrari SF, et al. High prevalence of sexual Chlamydia trachomatis infection in young women from Marajó Island, in the Brazilian Amazon. *PLoS One.* 2018;13(12).
29. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST). [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2015/protocoloclinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integralpessoas-com-infecc>. Acesso em: 02 jun 2017.
30. Witkin SS, Linhares I, Giraldo P, Jeremias J, Ledger WJ. Individual immunity and susceptibility to female genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul;183(1):252-6.
31. Jensen JS. Protocol for the detection of Mycoplasma genitalium by PCR from clinical specimens and subsequent detection of macrolide resistance-mediating mutations in region V of the 23S rRNA gene. *Methods Mol Biol.* 2012;903:129- 39.
32. Goire N, Nissen MD, LeCornec GM, Sloots TP, Whitley DM. A duplex Neisseria gonorrhoeae real-time polymerase chain reaction assay targeting the gonococcal porA pseudogene and multicopy opa genes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008 May;61(1):6-12.
33. Hong JH, Kim MK, Lee IH, Kim TJ, Kwak SH, Song SH, et al. Association between serum cytokine profiles and clearance or persistence of high-risk human papillomavirus infection: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Aug;20(6):1011-6.
34. Kops NL, Bessel M, Horvath JDC, Domingues C, de Souza FMA, Benzaken AS, et al. Factors associated with HPV and other self-reported STI coinfections among sexually active Brazilian young adults: cross-sectional

- nationwide study. *BMJ Open*. 2019 Jun 21;9(6):e027438.
35. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnetche J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS One*. 2016 Apr 26;11(4):e0153274.
 36. Anderson BL, Cu-Uvin S, Raker CA, Fitzsimmons C, Hillier SL. Subtle perturbations of genital microflora alter mucosal immunity among low-risk pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 May;90(5):510-5.
 37. Hedges SR, Barrientes F, Desmond RA, Schwebke JR. Local and systemic cytokine levels concerning changes in vaginal flora. *J Infect Dis*. 2006;193(4):556-62.
 38. Holmes KK, Chen KC, Lipinski CM, Eschenbach DA. Vaginal redox potential in bacterial vaginosis (nonspecific vaginitis). *J Infect Dis*. 1985 Aug;152(2):379-82.
 39. Mastromarino P, Di Pietro M, Schiavoni G, Nardis C, Gentile M, Sessa R. Effects of vaginal lactobacilli in Chlamydia trachomatis infection. *Int J Med Microbiol*. 2014 Jul;304(5-6):654-61.
 40. Breshears LM, Edwards VL, Ravel J, Peterson ML. Lactobacillus crispatus inhibits growth of Gardnerella vaginalis and Neisseria gonorrhoeae on a porcine vaginal mucosa model. *BMC Microbiol*. 2015 Dec 9;15:276.
 41. Gong Z, Luna Y, Yu P, Fan H. Lactobacilli inactivate Chlamydia trachomatis through lactic acid but not H₂O₂. *PLoS One*. 2014 Sep 12;9(9):e107758.
 42. Graver MA, Wade JJ. The role of acidification in the inhibition of Neisseria gonorrhoeae by vaginal lactobacilli during anaerobic growth. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2011 Feb 17;10:8.
 43. Linhares IM, Summers PR, Larsen B, Giraldo PC, Witkin SS. Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Feb;204(2):120.e1-5.
 44. Marconi C, Santos-Greatti MM, Parada CM, Pontes A, Pontes AG, Giraldo PC, et al. Cervicovaginal levels of proinflammatory cytokines are increased during chlamydial infection in bacterial vaginosis but not in lactobacilli-dominated flora. *J Low Genit Tract Dis*. 2014 Jul;18(3):261-5.

CORRESPONDING AUTHOR

Márcia Guimarães da Silva

marcia.guimaraes@unesp.br

Department of Pathology, Botucatu Medical School
São Paulo State University, Unesp
Zipcode: 1618-686 - Botucatu, SP - Brazil

Received: 03.10.2024

Accepted: 25.11.2024

Published: 20.12.2024



The journal is published under the Creative Commons - Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International license.

Análise clínica e epidemiológica de crianças e adolescentes com cetoacidose diabética admitidos em hospital de referência do interior do estado de São Paulo

Clinical and epidemiological analysis of children and adolescents with diabetic ketoacidosis in a referral hospital in the interior of the state of Sao Paulo

Mariana Remiro¹, Thais Kataoka Homma^{1,2}

¹Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata – FACISB, São Paulo, Brasil

²Hospital Santa Casa de Misericórdia de Barreto, São Paulo, Brasil

RESUMO

Introdução: A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação aguda que ocorre em pacientes diabéticos. **Objetivo:** Analisar o perfil clínico e epidemiológico de crianças e adolescentes admitidas com CAD em um hospital de referência regional. **Material e Métodos:** Estudo transversal a partir da análise de prontuários de pacientes pediátricos encaminhados para avaliação devido hiperglicemia entre 2019-2024. Considerou-se CAD a presença de hiperglicemia (≥ 200 mg/dl), cetonemia (≥ 3 mmol/L) e/ou cetonúria moderada ($\geq +2$) e acidose metabólica (bicarbonato < 18 mmol/L e/ou pH venoso $< 7,3$). **Resultados:** Foram avaliadas 49 internações por hiperglicemia e identificadas 31 (63%) CAD. A maioria era do sexo feminino (59%), púbere (58%) e foi classificada como grave ($n=18$, 58%) devido primo-descompensação (70%, $n=19$) e quadro infeccioso associado (51%, $n=16$). Os sintomas mais referidos foram poliúria (74,2%) e polidipsia (71%). O tempo médio entre a percepção dos sintomas e o diagnóstico foi de 10 dias. Não houve correlação estatística em relação a gravidade e sexo, idade, estadio puberal ou local de moradia (urbano/rural). Pacientes em puberdade e moradores de meio rural tiveram maior taxa recorrência ($P=0,039$ e $P=0,046$, respectivamente). O menor tempo para o diagnóstico e a maior ocorrência de complicações esteve associada a presença de infecções ($P=0,009$ e $P=0,03$). **Conclusão:** Os pacientes com CAD se caracterizaram por ser do sexo feminino e púberes. A maioria foi diagnosticada com CAD grave e apresentou como sintomas poliúria e polidipsia. Pacientes em puberdade, moradores de ambiente rural e em vigência de infecção tiveram maior predisposição para recorrência e/ou maior gravidade da CAD.

Palavras-chave: Cetoacidose diabética, complicações do diabetes, diabetes mellitus tipo 1.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute complication that occurs in diabetic patients. **Aim:** To analyze the clinical and epidemiological profile of children and adolescents admitted with DKA to a referral hospital in the interior of São Paulo. **Material and Methods:** This cross-sectional study is based on analyzing medical records of pediatric patients referred for evaluation due to hyperglycemia between 2019-2024. DKA was considered in patients who presented with hyperglycemia ($\geq 200\text{mg/dl}$), ketonemia ($\geq 3\text{mmol/L}$), and/or moderate ketonuria ($\geq +2$), along with metabolic acidosis (bicarbonate $< 18\text{mmol/L}$ and/or venous pH < 7.3). **Results:** 49 hospitalizations due to hyperglycemia were evaluated, and 31 (63%) cases of DKA were identified. Most patients were female (59%), in puberty (58%), and classified as having severe DKA ($n=18$, 58%). The majority of patients was new-onset type 1 diabetes (70%, $n=19$), and it was associated with infectious conditions (51%, $n=16$). The most frequently reported symptoms were polyuria (74%) and polydipsia (71%). The mean time between symptom onset and diagnosis was 10 days. There was no statistical correlation between severity and gender, age, pubertal stage, or place of residence (urban/rural). Patients in puberty and living in rural areas had a higher recurrence rate ($P=0.039$ and $P=0.046$, respectively). The shortest time to diagnosis and the highest occurrence of complications were associated with infections ($P=0.009$ and $P=0.03$). **Conclusion:** DKA predominantly affected female adolescents, most presenting severe cases and classic symptoms, with higher recurrence risks linked to rural living and infections.

Palavras-chave: Diabetic ketoacidosis, diabetes complications, diabetes mellitus type 1.

INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) é uma intercorrência aguda e grave que ocorre em pacientes diabéticos, resultado da deficiência de insulina circulante associada ao aumento de hormônios contrarreguladores, levando à hiperglicemia, acidose metabólica e cetonemia^{1,2}.

A incidência de CAD varia de acordo com a população estudada, variando entre 4 e 8 episódios por 1.000 pessoas com diabetes mellitus (DM)³. Estudos indicam maior incidência entre os países com menor índice de desenvolvimento humano⁴. Em países desenvolvidos, a frequência de CAD em crianças e adolescentes com DM tipo 1 (DM1) varia entre 5,0% e 7,1%⁵, já em países subdesenvolvidos essa taxa pode ser até seis vezes mais alta^{6,7}. O mesmo é observado em relação as taxas de mortalidade, sendo menor que 1% em países desenvolvidos e entre 3–13% nos países em desenvolvimento independente da faixa etária⁴.

Nos últimos anos tem-se observado um aumento no número de internações devido a CAD e, de forma semelhante, números crescentes de mortalidade associado à essa complicação^{2,8,9}. Dentre o grupo mais acometido estão as crianças e adolescentes recém-diagnosticados com DM1^{1,5,10}. Entretanto, existem poucos estudos sobre o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes internados com CAD, muitos dos quais se concentram em hospitais e regiões específicas^{4,6,7} e poucos estudos de âmbito nacional/regional^{9,11-13}. Assim, este trabalho visa analisar o perfil clínico e epidemiológico de crianças e adolescentes admitidos com CAD em um hospital de referência regional. O objetivo é identificar os principais fatores de risco associados à evolução para CAD e correlacionar a gravidade da condição com esses fatores de risco para descompensação glicêmica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo retrospectivo a partir da avaliação de prontuários de pacientes portadores de DM1, com idade entre seis meses e 14 anos de ambos os sexos, que deram entrada no pronto socorro infantil do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Barretos devido CID: E14.1 (Diabetes mellitus não

especificado - com cetoacidose), no período entre agosto de 2019 a junho de 2024.

Considerou-se cetoacidose diabética a presença de hiperglicemia (glicemia ≥ 200 mg/dL), cetonemia (>3 mmol/L) e/ou presença de cetonúria moderada ($\geq +2$) e acidose (ph venoso $< 7,3$ e/ou bicarbonato sérico < 18 mEq/L), segundo os critérios da International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)¹.

Realizada coleta de dados referentes à história clínica e epidemiológica dos pacientes com diagnóstico de CAD. Dentre as variáveis analisadas: 1) Dados epidemiológicos: data de nascimento e admissão hospitalar para cálculo de idade cronológica e classificação como criança ou adolescente (sendo considerada criança dos seis meses até os 10 anos incompletos e adolescentes dos 10 aos 14 anos); sexo; procedência (cidade de origem e caracterização: zona rural/urbana). 2) Dados clínicos: tempo de início dos sintomas até o diagnóstico de CAD; sintomas à admissão; se primo-descompensação ou diagnóstico prévio de diabetes. 3) Em caso de diagnóstico prévio de diabetes, quais possíveis fatores predisponente para descompensação glicêmica [infecções (qual causa infecciosa); má aderência ao tratamento (sendo considerado má aderência, a não utilização adequada do medicamento prescrito, acompanhamento médico irregular e/ou não realização dos exames de seguimento ambulatorial); erro alimentar; problemas com utilização de insumos para o tratamento do diabetes (problemas com bomba de insulina; falta da medicação) e possíveis outras causas]; o tempo de diagnóstico do diabetes; se já teve outros episódios de CAD anteriormente. 4) Medidas antropométricas e estadio puberal: peso (kg), altura (m), índice de massa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{estatura}^2$), estadio puberal (pré ou púbere - avaliado através da escala de Tanner). Sendo esses dados avaliados em gráficos específicos de crescimento de acordo com a OMS. 5) Dados laboratoriais de admissão hospitalar: glicemia (mg/dl), gasometria venosa ou arterial (ph; HCO_3), cetonúria e/ou cetonemia. 6) Dados do tratamento instituído: duração do protocolo de CAD; presença de complicações durante o tratamento da CAD e quais; tempo total de internação hospitalar (tempo em UTI, pronto socorro e enfermaria). Para cálculo de duração do protocolo de CAD, foi considerado início o horário da confirmação de cetoacidose segundo os critérios

mencionados anteriormente e o término, a reversão da acidose metabólica ($\text{pH} > 7.30$ e bicarbonato $> 18 \text{ mmol/L}$)¹.

Posteriormente essas informações foram submetidas à análise estatística de acordo com a natureza das variáveis analisadas. Na comparação de características clínicas e laboratoriais não-numéricas entre os diferentes subgrupos de diagnóstico será utilizado o teste exato de Fisher ou Chi-quadrado, quando apropriado. Para comparação de características numéricas, utilizaremos os testes t de Student ou ANOVA para grupos com distribuição normal e Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis para grupos com distribuição não-normal. Para toda análise estatística, foi considerado como estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$.

Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação Educacional de Barretos (CAAE: 68353523.7.0000.5433).

RESULTADOS

Foram analisadas 49 admissões hospitalares devido hiperglicemia no período de agosto de 2019 a junho de 2024 no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Barretos-SP. Dessas internações, 63,3% ($n=31$) possuíam diagnóstico de CAD. A maioria dos pacientes era do sexo feminino (59,2%, $n=16$), púbere (51,8%, $n=14$) e proveniente de área urbana (80,6%, $n=25$) (Tabela 1).

Os sintomas mais comumente referidos foram poliúria (74,2%), polidipsia (71%) e dor abdominal/náuseas (54,8%). Em 54,8% das admissões, os pacientes manifestaram alterações cardiorrespiratórias e 45,2% manifestaram alterações neurológicas ao exame físico (Tabela 2).

A maioria foi classificada como sendo CAD grave ($n=18$, 58%), seguido por moderada ($n=8$, 25,8%) e leve ($n=5$, 16,1%) (Figura 1). 70% ($n=19$) dos pacientes foi internada em primo-descompensação e 51,6% ($n=16$) das admissões possuíam quadro infeccioso associado, como dengue, Covid-19 e outros vírus respiratórios. O tempo médio entre a percepção dos sintomas até o diagnóstico foi de 10 dias, variando em até três meses nos casos de primo-descompensação.

Em relação ao tratamento da CAD, 25%

($n=8$) dos pacientes foi tratada em ambiente de terapia intensiva. O tempo mediano do protocolo de tratamento para CAD foi de 15 horas, porém nove pacientes permaneceram por mais de 24 horas, e dois (6,4%) atingiram 96 horas. A complicação mais frequente ocorrida durante o tratamento foi hipoglicemia em 25,8% ($n=8$), seguido por hipocalemia 6,4% ($n=2$).

Três pacientes do sexo masculino, em idade púbere, apresentaram episódios recorrentes de CAD no período, variando de duas a três vezes cada. Não houve associação estatística em relação a gravidade com sexo, idade, estadió puberal ou local de moradia (urbano/rural). Pacientes em puberdade e moradores de meio rural tiveram maior taxa de recorrência ($P=0,039$ e $P=0,046$, respectivamente). O menor tempo para o diagnóstico e a maior ocorrência de complicações esteve associado à presença de infecções ($P=0,009$ e $P=0,03$). Apesar do grande número de pacientes diagnosticados durante os anos da pandemia do Covid-19, o resultado positivo não teve correlação com maior número de complicações, gravidade, tempo de diagnóstico ou recorrência.

Tabela 1. Características socioepidemiológicas dos pacientes diagnosticados com cetoacidose diabética em um hospital de referência regional.

Características	n (%)
Sexo	
Feminino	16 (51,6)
Masculino	15 (48,4)
Idade (anos) média (desvio padrão)	8,7 (4,1)
Estadiamento puberal	
Pré-púbere	13 (41,9)
Púbere	18 (58,1)
Moradia	
Rural	6 (19,4)
Urbano	25 (80,6)
Primo-descompensação	19 (70,4)

Tabela 2. Principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes diagnosticados com cetoacidose diabética atendidos em um hospital de referência regional.

Características	n (%)
Poliúria	23 (74,2)
Polidipsia	22 (71,0)
Desidratação	21 (67,7)
Dor abdominal	17 (54,8)
Perda de peso	17 (54,8)
Taquicardia	17 (54,8)
Vômitos	15 (48,4)
Alteração de consciência	14 (45,2)
Taquipneia	10 (32,3)

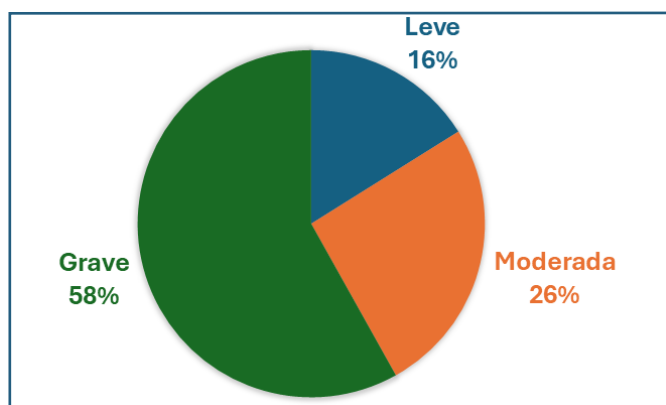


Figura 1. Classificação da cetoacidose diabética conforme gravidade dos pacientes atendidos em um hospital de referência regional.

DISCUSSÃO

A CAD é um quadro grave que deve ser tratado o mais precocemente possível, objetivando a estabilização do paciente e diminuição da sua morbimortalidade. O tratamento visa à reversão dos distúrbios metabólicos, a correção da depleção de volume, dos desequilíbrios eletrolíticos e da acidose, bem como o tratamento da doença precipitante^{1,2,6}.

Nesse estudo foi observado que 63,3% dos pacientes com hiperglicemia que deram entrada no hospital apresentavam diagnóstico de CAD, sendo classificado majoritariamente como CAD moderada

a grave (83,8%). Apesar da maioria dos pacientes avaliados apresentarem sinais e sintomas clássicos de descompensação glicêmica, entre os pacientes em primo-descompensações o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico chegou a três meses.

Estudos indicam que a incidência e as taxas de mortalidade da CAD variam de acordo com a região, sendo mais prevalente e ocorrendo com maior gravidade em regiões subdesenvolvidas⁴. Isso estaria relacionado a uma maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde, ocasionando um diagnóstico mais tardio⁴. Além disso, a falta de reconhecimento dos sinais e sintomas pelos profissionais de saúde básica indica a necessidade constante de campanhas de conscientização sobre o tema e programas de atualização profissional.

A ocorrência de CAD esteve associada majoritariamente à primo-descompensação, seguido por processos infecciosos, semelhantes ao descrito por outros estudos¹³⁻¹⁶. Mesmo em países desenvolvidos, esses são fatores importantes relacionados à CAD, especialmente em pacientes jovens e com maior gravidade^{8,17}. Sabe-se que processos infecciosos podem ocasionar o aumento de hormônios contrarreguladores ocasionando piora do controle glicêmico^{1,2}. Nesse estudo verificou-se ainda um menor tempo para o diagnóstico e a maior ocorrência de complicações nos pacientes com CAD desencadeado por infecções, o que poderia ser justificado pela presença de sintomas mais proeminentes e pela própria gravidade da infecção per si.

Pacientes púberes e do sexo feminino foi o grupo mais prevalente nesse estudo, semelhante ao descrito na literatura^{18,19}. A adolescência e a transição para a idade adulta são períodos em que o controle glicêmico pode se deteriorar devido a mudanças hormonais e aumento da resistência à insulina^{18,19}. Associado a isso, nessa fase é comum a busca por mais independência, e mudanças no padrão alimentar e na rotina podem propiciar omissão de doses de insulina e de aferição glicêmica, com consequente prejuízo do controle metabólico^{18,19}. Além disso, sabe-se que mulheres jovens são mais propensas a desenvolver distúrbios alimentares e outras comorbidades psiquiátricas, como depressão e ansiedade, que poderiam interferir no manejo adequado do diabetes^{18,20}.

Em relação à recorrência do quadro, pacientes

em puberdade e moradores de meio rural foram predominantes. Além dos fatores já mencionados, a falta de acesso a cuidados de saúde de qualidade, educação sobre diabetes e suporte social adequado podem contribuir para um controle glicêmico inadequado e, conseqüentemente, um maior risco de CAD^{5,21}.

CONCLUSÃO

A combinação de fatores biológicos, comportamentais e socioeconômicos contribui para a maior prevalência de CAD em mulheres jovens e moradores da área rural com DM1. Estratégias de prevenção direcionadas, incluindo educação em saúde, promoção de hábitos de vida saudáveis, suporte psicossocial e acesso a cuidados de saúde de qualidade, são essenciais para o diagnóstico precoce e redução dos índices morbimortalidade associada à CAD

REFERÊNCIAS

1. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):835-56.
2. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, Fadini GP, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: a consensus report. *Diabetologia*. 2024;67(8):1455-79.
3. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43.
4. Grosse J, Hornstein H, Manuwald U, Kugler J, Glauche I, Rothe U. Incidence of Diabetic Ketoacidosis of New-Onset Type 1 Diabetes in Children and Adolescents in Different Countries Correlates with Human Development Index (HDI): An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Horm Metab Res*. 2018;50(3):209-22.
5. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, Foster NC, Kapellen TM, Allgrove J, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1876-82.
6. Abera EG, Yeshe DH, Erega FT, Adulo ZA, Gebreselasse MZ, Gebremichael EH. Burden of diabetic ketoacidosis among patients with diabetes mellitus in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2024;14(2):e077151.
7. Zayed H. Epidemiology of diabetic ketoacidosis in Arab patients with type 1 diabetes: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2016;70(3):186-95.
8. Birkebaek NH, Kamrath C, Grimsman JM, Aakesson K, Cherubini V, Dovc K, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on long-term trends in the prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes: an international multicentre study based on data from 13 national diabetes registries. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(11):786-94.
9. Luciano TM, Halah MP, Sarti MTA, Floriano VG, da Fonseca BAL, Del Roio Liberatore RJ, et al. DKA and new-onset type 1 diabetes in Brazilian children and adolescents during the COVID-19 pandemic. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(1):88-91.
10. Desai D, Mehta D, Mathias P, Menon G, Schubart UK. Health Care Utilization and Burden of Diabetic Ketoacidosis in the U.S. Over the Past Decade: A Nationwide Analysis. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1631-8.
11. Negrato CA, Cobas RA, Gomes MB, Brazilian Type 1 Diabetes Study G. Temporal changes in the diagnosis of type 1 diabetes by diabetic ketoacidosis in Brazil: a nationwide survey. *Diabet Med*. 2012;29(9):1142-7.
12. Nunes RTL, Mota C, Lins PRG, Reis FS, Resende TCF, Barberino LA, et al. Incidence, characteristics and long-term outcomes of patients with diabetic ketoacidosis: a prospective prognosis cohort study in an emergency department. *Sao Paulo Med J*. 2021;139(1):10-7.
13. Souza L, Kraemer GC, Koliski A, Carreiro JE, Cat MNL, Lacerda L, et al. Diabetic Ketoacidosis as the Initial Presentation of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: Epidemiological Study in Southern Brazil. *Rev Paul Pediatr*. 2020;38:e2018204.
14. Fazeli Farsani S, Brodovicz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ Open*. 2017;7(7):e016587.
15. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia*. 2012;55(11):2878-94.
16. Rodacki M, Pereira JR, Nabuco de Oliveira AM, Barone B, Mac Dowell R, Perricelli P, et al. Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(2):259-62.
17. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, D'Agostino RB, Dolan LM, Lawrence JM, et al. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1573-8.
18. Holman N, Woch E, Dayan C, Warner J, Robinson H, Young B, et al. National Trends in Hyperglycemia and Diabetic Ketoacidosis in Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Challenge Due to Age or Stage of Development, or Is New Thinking About Service Provision Needed? *Diabetes Care*. 2023;46(7):1404-8.
19. Karges B, Rosenbauer J, Holterhus PM, Beyer P, Seithe H, Vogel C, et al. Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31,330 young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):341-50.

20. Ebrahimi F, Kutz A, Christ ER, Szinnai G. Lifetime risk and health-care burden of diabetic ketoacidosis: A population-based study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:940990.
21. Kao KT, Islam N, Fox DA, Amed S. Incidence Trends of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes in British Columbia, Canada. *J Pediatr*. 2020;221:165-73 e2.

AUTOR DE CORRESPONDÊNCIA**Thais Kataoka Homma**

thais_kataoka@yahoo.com.br

Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr Paulo Prata –
FACISB
Avenida Loja Maçônica Renovadora 68, 100
CEP 14785-002, Barretos/SP, Brasil
Telefone (17) 3321-3060

Recebido: 10.10.2024

Aceito: 12.12.2024

Publicado: 20.12.2024



A revista é publicada sob a licença Creative Commons - Atribuição-
-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.



Unique report of endocarditis by *Priestia megaterium*

Relato de caso de endocardite por *Priestia megaterium*

Lucas Tadeu Bidinotto^{1,2}, Márcia Guimarães da Silva², Maria Eduarda Pierre¹, Camila Moreira Gomes¹, Luciana Souza Jorge¹

¹Barretos School of Health Sciences Dr. Paulo Prata - FACISB, Barretos, SP, Brazil

²São Paulo State University, Unesp, Department of Pathology, Botucatu Medical School, Botucatu, São Paulo – Brazil

ABSTRACT

Endocarditis is a serious infection associated with significant morbimortality and can be caused by several microorganisms, most frequently by *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus sp.* Managing patients with severe infective endocarditis is particularly challenging in non-tertiary hospitals. A 26-year-old immunocompetent male was admitted to the hospital with a sudden onset of nausea, followed by a 10-second episode of syncope with unresponsiveness and memory loss. He was submitted to a magnetic resonance of the skull, revealing multiple intraparenchymal nodular lesions with an inflammatory/infectious process. Transesophageal echocardiogram showed prolapse of mitral valves with moderate/severe insufficiency. Eccentric, intense and triangular jet, directed towards the posterior region of the left atrium, with reverse systolic flow in the pulmonary veins. An anomalous, mobile image of 2.6cm x 0.6cm was observed, adhered to the atrial surface of the posterior leaflet of the mitral valve. Sliding of the posterior leaflet over the anterior leaflet is also noted, with an image compatible with partial rupture of the mitral chordae of the posterior leaflet. Antimicrobial empiric therapy with ampicillin, oxacillin, and gentamicin was prescribed. The patient underwent mitral valve replacement with a biological prosthesis. Valve tissue culture results identified *Priestia megaterium*, and the treatment was replaced by vancomycin, whereas gentamicin was kept. After 14 days, all symptoms were resolved, and the patient was discharged from the hospital. To the best of our knowledge, this is the first report of endocarditis driven by *P. megaterium*, and the pathogenic potential of *P. megaterium* warrants be further investigation.

Keywords: Endocarditis, *Priestia megaterium*, treatment.

RESUMO

Endocardite é uma infecção grave associada a morbimortalidade importante e pode ser causada por vários microrganismos, mais frequentemente por *Enteroccus faecalis*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus sp.* O tratamento de pacientes com endocardite infecciosa grave é particularmente desafiador em hospitais não terciários. Um homem imunocompetente de 26 anos foi internado no hospital com início súbito de náusea, seguido por um episódio de síncope de 10 segundos com falta de resposta e perda de memória. Ele foi submetido a uma ressonância magnética do crânio, revelando múltiplas lesões nodulares intraparenquimatosas com um processo inflamatório/infeccioso. O ecocardiograma transesofágico mostrou prolapso de valva mitral com insuficiência moderada/severa. Jato excêntrico, intenso e triangular, com direção à região posterior do átrio esquerdo, com fluxo sistólico reverso em veias pulmonares. Foi observada também imagem ecoanômala, com ampla mobilidade, medindo 2,6cm x 0,6cm, aderida à face atrial do folheto posterior da valva mitral. Notou-se por fim deslizamento do folheto posterior sobre o folheto anterior, compatível com ruptura parcial da cordoalha mitral do folheto posterior. Foi realizada terapia antimicrobiana empírica com ampicilina, oxacilina e gentamicina. O paciente foi submetido à substituição da valva mitral por uma prótese biológica. Os resultados da cultura do tecido valvar identificaram *Priestia megaterium* e o tratamento antimicrobiano foi substituído por vancomicina e gentamicina foi mantido. Após 14 dias, todos os sintomas foram resolvidos e o paciente recebeu alta do hospital. Até o momento, este é o primeiro relato de endocardite por *P. megaterium* e o potencial patogênico de *P. megaterium* justifica uma investigação mais aprofundada.

Palavras-chave: Endocardite, *Priestia megaterium*, tratamento.

INTRODUCTION

Endocarditis is a serious infection associated with significant morbimortality, with death rates varying from 15% to 30%¹. It can be caused by various microorganisms, including *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, enterococci, *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium spp.*, *Eikenella spp.* or *Kingella spp.*²⁻⁴ or less common pathogens including pneumococci, *Candida spp.*, gram-negative bacilli, and polymicrobial organisms. The usual treatment relies on bactericide antibiotics and its success depends on the complete eradication of the microorganism. Here, we describe a case of endocarditis driven by *Priestia megaterium* in a 26-year-old patient.

CASE REPORT

A 26-year-old immunocompetent male was admitted in the hospital with sudden onset of nausea, followed by syncope for 10 seconds of unresponsiveness and memory loss. The patient reports being smoker and user of marijuana and cocaine. The only clinic signs were a mitral murmur 2+/6+ and edema of the lower limbs. Blood count revealed hemoglobin 14 g/dL, 13,000 white blood cell count (N = 9,390/mm³) and 378,000 platelets/mm³. He was submitted to magnetic resonance of the skull, which showed multiple intraparenchymal nodular lesions, including one of 1.7 cm in the right insular region, and another of 1.8 cm in the right cerebellar hemisphere, compatible with an inflammation/infection (Figure 1). The current cerebrospinal fluid showed 30 cells (lymphocytes 90%; neutrophils

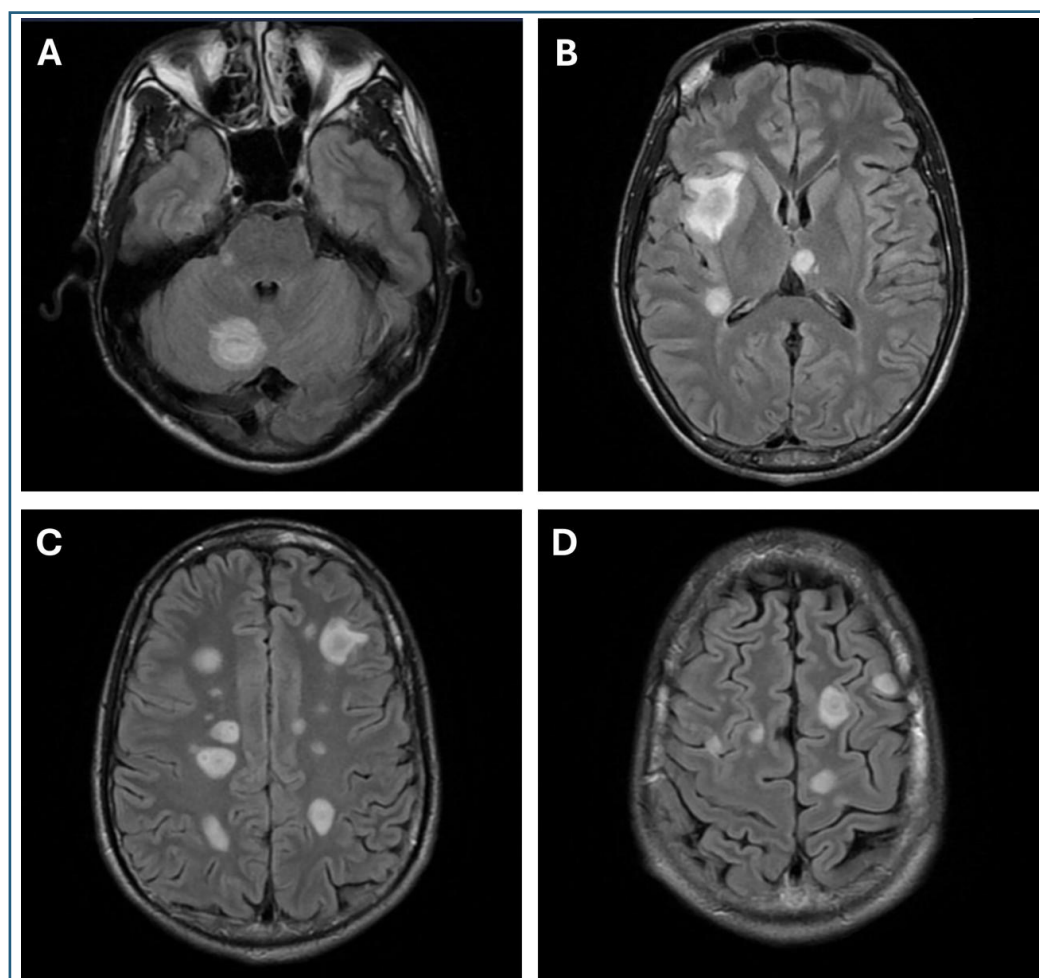


Figura 1. Magnetic resonance of the skull showing multiple intraparenchymal nodular lesions (A-D), compatible with an inflammation/infection.

10%), protein 58 mg/dl and glucose 43 mg/dl. Brain magnetic resonance found lesions compatible with brain abscesses, and septic embolism was considered. Transesophageal echocardiogram (TEE) suggested prolapse of mitral valves with moderate/severe insufficiency. Eccentric, intense and triangular jet, directed towards the posterior region of the left atrium, with reverse systolic flow in the pulmonary veins. An anomalous, mobile image of 2.6 cm x 0.6 cm was observed, adhered to the atrial surface of the posterior leaflet of the mitral valve. Sliding of the posterior leaflet over the anterior leaflet is also noted, with an image compatible with partial rupture of the mitral chordae of the posterior leaflet. The images suggest infective endocarditis according to modified Duke criteria⁵. Therefore, ampicillin, oxacillin and gentamicin were promptly prescribed. The patient underwent mitral valve replacement with a biological mitral prosthesis 24 hours after TEE. The extensive vegetation was visualized during cardiac surgery in the posterior leaflet and another attached to the wall of the left ventricle, below the posterior leaflet. The post-surgical TEE showed well-implanted prosthesis. Antimicrobial therapy was maintained until the valve tissue culture results identified *Priestia megaterium*. The treatment was then replaced by vancomycin. After 14 days all symptoms were resolved and the patient was discharged from the hospital.

The individual in this manuscript has given written informed consent to publish these case details, and local Ethical Committee has approved this study under CAAE number 77246124.6.0000.0329.

DISCUSSION

Infectious endocarditis has a high morbimortality¹. The main risk factors are bacterial colonization of a surface and/or cardiac structure, the presence of bacteremia, using as a gateway mainly infections of the skin, oral cavity, gastrointestinal tract or genitourinary system; direct inoculation through the skin in injectable drug users or through unsafe vascular puncture or without adequate protection; and a variety of invasive diagnostic or therapeutic procedures. The main positive blood cultures are for *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus sp.*^{2,3}. Slow growth and/or in latency stage of the

pathogen present in vegetations and biofilms may become them more tolerant to effect of the antibiotics⁶.

Priestia megaterium is a non-pathogenic bacteria found mainly in soil. To date, we found only 5 reports which *P. megaterium* was associated to any disease in humans. The first case we found was reported in 2006, which infection occurred after a corrective eye surgery⁷. Five years later, authors reported a patient presenting a primary cutaneous infection likely caused by skin microabrasions⁸. The third case was reported in a woman with an infectious brain abscess⁹. Crisafulli et al. reported a case of a patient with pleural effusion caused by *P. megaterium*¹⁰, and the last report was an infection in soft tissues¹¹. In all cases there was performed antibiotic therapy, and the symptoms were solved after the treatment.

To the best of our knowledge, this is the first reported case in the literature involving *Priestia megaterium* infection in endocarditis. Due to its indolent growth, *P. megaterium* low growth led to a gradual course of the disease, allowing that the management was performed on time. This was able to grant the success of the treatment and the bacteria eradication. In conclusion, we added a piece of evidence of a bacteria described as non-pathogenic was able to infect the heart structures of a patient, causing important vegetations. Therefore, the pathogenic capacity of *P. megaterium* should be further reinvestigated.

ACKNOWLEDGEMENT

LTB is recipient of Fundação de Amparo A Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) grant number 2021/14253-4.

REFERENCES

1. Momtazmanesh S, Saeedi Moghaddam S, Malakan Rad E, Azadnajafabad S, Ebrahimi N, Mohammadi E, et al. Global, regional, and national burden and quality of care index of endocarditis: the global burden of disease study 1990-2019. *Eur J Prev Cardiol*. 27 de maio de 2022;29(8):1287–97.
2. Thornhill MH, Crum A, Campbell R, Stone T, Lee EC, Bradburn M, et al. Temporal association between invasive procedures and infective endocarditis. *Heart*. 11 de janeiro de 2023;109(3):223–31.
3. Pericàs JM, Llopis J, Athan E, Hernández-Meneses M,

- Hannan MM, Murdoch DR, et al. Prospective Cohort Study of Infective Endocarditis in People Who Inject Drugs. *J Am Coll Cardiol*. 9 de fevereiro de 2021;77(5):544–55.
4. Galar A, Weil AA, Dudzinski DM, Muñoz P, Siedner MJ. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Prosthetic Valve Endocarditis: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Clin Microbiol Rev*. 20 de março de 2019;32(2):e00041-18.
 5. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Burri H, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 14 de outubro de 2023;44(39):3948–4042.
 6. Mirghani R, Saba T, Khaliq H, Mitchell J, Do L, Chambi L, et al. Biofilms: Formation, drug resistance and alternatives to conventional approaches. *AIMSMICRO*. 2022;8(3):239–77.
 7. Ramos-Esteban JC, Servat JJ, Tauber S, Bia F. *Bacillus megaterium* delayed onset lamellar keratitis after LASIK. *J Refract Surg*. março de 2006;22(3):309–12.
 8. Duncan KO, Smith TL. Primary cutaneous infection with *Bacillus megaterium* mimicking cutaneous anthrax. *J Am Acad Dermatol*. agosto de 2011;65(2):e60–1.
 9. Guo FP, Fan HW, Liu ZY, Yang QW, Li YJ, Li TS. Brain Abscess Caused by *Bacillus megaterium* in an Adult Patient. *Chin Med J (Engl)*. 5 de junho de 2015;128(11):1552–4.
 10. Crisafulli E, Aredano I, Valzano I, Burgazzi B, Andrani F, Chetta A. Pleuritis with pleural effusion due to a *Bacillus megaterium* infection. *Respirol Case Rep*. janeiro de 2019;7(1):e00381.
 11. Bocchi MB, Cianni L, Perna A, Vitiello R, Greco T, Maccauro G, et al. A rare case of *Bacillus megaterium* soft tissues infection. *Acta Biomed*. 30 de dezembro de 2020;91(14-S):e2020013.

AUTOR DE CORRESPONDÊNCIA

Lucas Tadeu Bidinotto

lucasbidinotto@gmail.com

Barretos School of Health Sciences, Dr Paulo Prata – FACISB
Avenida Loja Maçônica Renovadora N° 68, número 100
Zipcode: 14785002 - Barretos, SP - Brasil

Recebido: 04.09.2024

Aceito: 25.11.2024

Publicado: 20.12.2024



A revista é publicada sob a licença Creative Commons - Atribuição-
-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.

Toxina botulínica no tratamento da depressão: uma revisão atualizada das evidências científicas

Botulinum toxin in the depression treatment: an updated review of scientific evidence

Celina Antonio Prata¹, Aparecido Viana Gomes², Marina Antonio Prata³

¹Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata – FACISB, São Paulo, Brasil

²Faculdade de Odontologia de Barretos – UNIFEB, São Paulo, Brasil

³Davina Language Solutions, São Paulo, Brasil

RESUMO

A depressão é uma condição que atinge quase 300 milhões de pessoas no mundo todo, sendo considerada a principal causa de incapacidade. Há uma necessidade de novas abordagens para tratar a depressão, com efeitos colaterais mínimos, para melhora adesão ao tratamento e menores interações farmacológicas. Vários estudos mostraram que uma única injeção de toxina botulínica nos músculos da região glabellar pode um tratamento eficaz e bem tolerado para a depressão. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre o uso da toxina botulínica nos tratamentos de depressão. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed, Web of Science, Scopus e Lilacs compreendendo principalmente o período dos últimos 20 anos, através das palavras-chaves: “botulinum toxin”, “depression”, “toxin botulinum and depression”. Foram selecionados 16 trabalhos clínicos mais relevantes e, a partir destes, outras referências foram localizadas. Concluímos que uma série de trabalhos clínicos randomizados e meta-análises mostraram que injeções de toxina botulínica na glabella e em outros locais do corpo, podem reduzir os sintomas de depressão leve a moderada. Com base em sua indicação estética, a toxina botulínica pode ser usada no manejo clínico da depressão, tendo se mostrado uma opção útil para pacientes que não conseguem melhora ou que apresentaram efeitos colaterais com tratamentos antidepressivos mais utilizados. A explicação mais aceita é que tratamento com toxina botulínica tem o feedback proprioceptivo da face como um efeito positivo no humor depressivo. No entanto, os mecanismos reais de ação ainda são desconhecidos e são objeto de pesquisas em andamento.

Palavras-chave: Depressão, expressão facial, toxina botulínica.

ABSTRACT

Depression is a condition affecting almost three hundred (300) million people throughout the world and is considered the leading disability cause. There is a demand for new approaches to treat depression with minimal side effects to improve treatment adherence and lower drug interactions. Several studies have shown that a single intramuscular injection of botulinum toxin into the glabellar region can be an effective and well-tolerated treatment for depression. This study aims to conduct a literature review on the botulinum toxin use for depression treatments. A search in PubMed, Web of Science, Scopus, and Lilacs databases was conducted, comprising at most a period of the last twenty (20) years. Keywords are: 'botulinum toxin', 'depression', 'toxin botulinum, and depression'. Sixteen (16) relevant clinical studies were selected, of which other references were sorted out. Finally, a series of randomized clinical trials and meta-analyses have shown that botulinum toxin injections into the glabella and elsewhere in the body may reduce mild to moderate depression symptoms. Based on its aesthetic indication, botulinum toxin can be used in clinical management to treat depression. botulinum toxin has proved to be beneficial for patients who are unable to progress well or who have experienced side effects with more commonly used antidepressant treatments. The most accepted explanation is that botulinum toxin treatment has proprioceptive feedback from the face as a positive effect on depressive mood disorder. However, actual mechanisms of action are still unknown and are the subject of ongoing research.

Keywords: Depression, facial expressions, botulinum toxin.

INTRODUÇÃO

A depressão é uma condição que atinge quase 300 milhões de pessoas no mundo todo, e é considerada a principal causa de incapacidade¹. Até 65% dos indivíduos tratados por causa de um episódio depressivo não respondem totalmente às intervenções. Além disso, especialmente nos de recidivas, o uso mais agressivo de medicamentos e polifarmácia aumentam demais efeitos adversos, com impacto negativo na adesão ao tratamento e, em última instância, no resultado clínico².

Há, sem dúvida, uma necessidade de novas abordagens para tratar a depressão, com efeitos colaterais mínimos, a fim de maximizar a adesão ao tratamento e minimizar a ocorrência de interações farmacológicas².

Embora a toxina botulínica (TB) seja indicada em várias especialidades médicas, ainda há muitos estudos para um desenvolvimento mais dinâmico do seu uso. Novas áreas de indicações, incluindo depressão e processos inflamatórios, tem sido exploradas³. Vários estudos mostraram que uma única injeção de onabotulinumtoxinA (onabotA) nos músculos da região glabellar tem um tratamento eficaz, novo e bem tolerado para a depressão^{4,6}.

A TB é uma neurotoxina que induz paralisia muscular transitória ao bloquear a liberação de acetilcolina das terminações nervosas. É indicada principalmente para tratar condições causadas por contrações musculares excessivas ou espasmódicas^{7,8}. Em 2002, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o Botox® Cosmetic (onabotA) para tratamentos estéticos nas linhas de expressão faciais causadas pela contração dos músculos da mímica^{7,9}.

A injeção de TB na região glabellar é provavelmente o procedimento mais popular na medicina estética. O desejo de uma aparência facial emocionalmente mais positiva e jovial pode ser a explicação pelo qual tantas pessoas buscam a remoção de rugas faciais pela injeção da TB. O tratamento pode realmente mudar a expressão facial de uma forma que a faça parecer mais positiva¹⁰. Alguns autores explicam que o mecanismo de ação relacionado às expressões faciais, incluindo franzir a testa, produzem “feedback” sensorial, que pode influenciar negativamente as emoções. Quando a TB é injetada para tal indicação em indivíduos

com depressão maior, acredita-se que modifique as respostas emocionais continuamente, fornecendo uma expressão positiva que reduz o “feedback negativo facial”, levando a resultados benéficos, mensuráveis e sem efeitos colaterais importantes^{5,11}. Esses efeitos comportamentais são observados em estudos que demonstram que o tratamento pode reduzir a ativação da amígdala cerebral durante a visualização ou imitação de uma expressão facial de raiva^{12,13}.

Este trabalho tem como objetivo revisar, na literatura científica, as evidências a respeito do uso de da toxina botulínica no tratamento depressão.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Web of Science, Scopus e Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (Lilacs) compreendendo o período dos últimos 20 anos, através dos termos livres: “botulinum toxin”, “depression”, “toxin botulinum and depression”. Foram selecionados 16 trabalhos clínicos mais relevantes sobre o uso da TB no tratamento da depressão, incluindo estudos prospectivos não randomizados, ensaios clínicos randomizados, meta-análises e um estudo de coorte relacionados ao uso específico ou não da TB em pacientes com depressão e a possíveis mecanismos de ação da TB nesses casos. A partir destes, outras referências foram localizadas.

O presente projeto de pesquisa foi apresentado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Pio XII de Barretos (CAAE: 39626720.1.0000.5437. Parecer: 4.425.911).

REVISÃO DE LITERATURA

Toxina botulínica

Há mais de dois séculos, Justinus Kerner, um jovem médico alemão, sugeriu a suposta utilidade clínica de uma toxina extraída de salsichas em decomposição (botulus, latim para salsicha), que causaram uma série de óbitos no reino de Württemberg no final século XVIII e início do século XIX. No entanto, a primeira aplicação terapêutica documentada de TB só aconteceu em 1977, quando o Dr. Alan B.

Scott injetou uma TB purificada (Oculinum®) em músculos extraoculares para tratar estrabismo¹⁴.

As toxinas botulínicas (TBs) são produzidas pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyrricum*, *Clostridium barati* e *Clostridium argentinensis*, e algumas outras espécies relacionadas¹⁵. Embora todas as TBs sejam compostas por duas cadeias peptídicas ligadas por uma ligação dissulfeto, existem diferenças significativas na sequência de aminoácidos das várias cadeias peptídicas encontradas em cada subtipo de TB. O peso molecular da cadeia pesada é de 100 k Dalton, e a da cadeia leve é de 50 k Dalton¹⁶. A proteína compreende três domínios – dois na cadeia pesada e um na cadeia leve e cada domínio desempenha uma função específica no nível molecular. O terminal C da cadeia pesada está envolvida na ligação da toxina ao sítio receptor enquanto o N-terminal é responsável por uma função conhecida como “translocação”. A cadeia leve que contém a porção catalítica. Além dessas duas cadeias peptídicas, a molécula da toxina é tipicamente rodeada e estabilizada por um conjunto de proteínas de ocorrência natural¹⁷.

O mecanismo de ação da TB é essencialmente o bloqueio da liberação de acetilcolina pelos terminais axônicos nas junções neuromusculares e, portanto, a contração dos músculos esqueléticos não acontece¹⁸.

Depois da proteína ser internalizada pelo terminal axônico, a cadeia leve é “translocada” para o citoplasma de dentro das vesículas de endocitose, facilitada pelo terminal N da cadeia pesada (domínio de translocação). A cadeia leve estando livre e ativa, cliva e desativa várias proteínas como VAMP, SNAP25 e syntaxina, que são essenciais para a liberação de acetilcolina. Essas proteínas (proteínas SNARE) são necessárias para a fusão das vesículas contendo acetilcolina com a membrana pré-sináptica e posterior liberação do neurotransmissor na fenda sináptica. Ao inativar essas proteínas, a TB bloqueia a liberação de acetilcolina, resultando em paralisia reversível dos músculos. A duração da paralisia depende da meia-vida da cadeia leve e do tempo de renovação das proteínas SNARE¹⁹.

Toxina botulínica e depressão

Em 2006, Finzi e Wasserman, publicaram o primeiro estudo com 10 pacientes do sexo feminino mostrando os efeitos antidepressivos da onabotA.

Em todas as pacientes que receberam injeções intramusculares de toxina na glabella houve uma melhora do humor.

O primeiro estudo controlado randomizado de terapia com TB para depressão foi publicado em 2012 por Wollmer et. al, e mostrou que um único tratamento pode levar a uma melhora rápida, forte e sustentada dos sintomas depressivos. A pesquisa incluiu 30 pacientes de meia-idade, a maioria do sexo feminino, sofrendo de depressão leve a moderada, parcialmente crônica, resistentes a tratamentos para depressão, mas em situação estável com medicação antidepressiva. A presença de linhas de expressão severas a moderadas foi um critério de inclusão. Os participantes foram selecionados de maneira aleatória para um tratamento cego com aplicações de TB ou injeções salinas como placebo. Para compensar a maior massa muscular, os homens receberam uma dose maior de onabotA do que as mulheres. Enquanto o grupo placebo permaneceu deprimido de forma mais ou menos estável ao longo do estudo, o grupo da toxina botulínica mostrou uma melhora significativa nos sintomas de depressão já em 2 semanas após a injeção, que foi mensurável em escalas de avaliação de depressão. No final do estudo, a melhora teve aumento ainda maior no efeito antidepressivo.

Um segundo estudo de Finzi e Rosenthal (2014), também controlado e randomizado com uma amostra maior (74 participantes), confirmou o efeito antidepressivo da TB. Os participantes deste estudo tinham características semelhantes às do estudo anterior. Após 3 semanas, houve uma melhora altamente significativa na depressão medida pelas escalas de classificação de depressão, que se tornou ainda mais pronunciada após 6 semanas do início do estudo. As taxas de melhora e resposta foram comparáveis às observadas no estudo anterior, e a taxa de remissão dos sintomas foi significativamente maior no grupo da toxina em comparação com o placebo. Neste estudo, a TB foi igualmente eficaz como tratamento único ou adjuvante. A presença de linhas de expressão glabellar não foi um critério de inclusão dos participantes e demonstrou não ser necessária para resposta ou remissão.

Outro estudo do mesmo ano, dessa vez com 30 pacientes, corroborou e ampliou as descobertas anteriores²². Nesta pesquisa, os pacientes que estavam inicialmente no grupo placebo (foram usadas injeções

de soro fisiológico a 0,9%), passaram para o grupo da toxina após 12 semanas e vice-versa. Dado o efeito duradouro da toxina botulínica, isso corresponde a um estudo de início tardio, no qual um grupo recebeu aplicações de toxina no início e o outro com um atraso de 12 semanas. O período total de acompanhamento foi de 24 semanas, e ambos os grupos melhoraram significativamente após o tratamento com toxina botulínica. Os resultados mostraram que a melhora clínica na depressão superou o efeito de relaxamento muscular, pois no grupo que recebeu toxina no início da pesquisa, os escores de depressão mostraram melhora adicional desde a visita após 16 semanas até a visita final após 24, mesmo com as linhas de expressão voltando ao estado inicial.

Um quarto experimento realizado em 2017 com 28 pacientes sofrendo de depressão maior confirmou ainda mais o efeito antidepressivo do tratamento com toxina botulínica²³.

Em 2020, Brin et. al, fizeram um estudo multicêntrico randomizado de fase 2, duplo cego, controlado por placebo, de 24 semanas para avaliar a eficácia e a segurança de onabotA com placebo para transtorno depressivo maior. Um total de 255 mulheres adultas foram tratadas com 30 U, 50 U de onabotA ou placebo. Após 6 semanas, o grupo tratado com 30U mostrou maior remissão dos sintomas depressivos do que o grupo que recebeu 50U entre 3 e 9 semanas após as aplicações. Os desfechos secundários também foram significativos em vários momentos. Os autores observaram que onabotA 30 U, administrado com injeção padronizada em uma única sessão, teve um sinal de eficácia consistente em várias escalas de sintomas de depressão por 12 ou mais semanas. OnabotA foi geralmente bem tolerado: os únicos eventos adversos emergentes do tratamento relatados em $\geq 5\%$ em qualquer um dos grupos onabotA e mais do que o placebo correspondente foram dor de cabeça, transtornos respiratórios das vias aéreas superior e ptose palpebral. Conclui-se então que OnabotA é uma terapia local que não é comumente associada a efeitos sistêmicos de antidepressivos convencionais, mas pode representar uma nova opção de tratamento para depressão maior.

Em 2021 Zhang et. al compararam a eficácia da TB em relação à sertralina em um estudo em 76 pacientes com depressão. Após 12 semanas de acompanhamento dos dois grupos, os autores

concluíram que a eficácia da onabotA foi comparável a da sertralina. Além disso perceberam que o tempo de início do efeito da onabotA foi anterior ao da sertralina, e com efeitos colaterais menores. Concluíram também que a onabotA pode ser uma opção segura e eficaz para tratar pacientes com estado depressivo. Ressaltaram ainda que mais estudos são necessários para fornecer uma base molecular sobre o mecanismo de ação da onabotA no tratamento da depressão.

Uma meta-análise realizada por Schulze et. al (2021) compilou as evidências demonstradas em ensaios clínicos randomizados que examinaram o efeito da toxina botulínica no tratamento da depressão. A combinação dos resultados de cinco estudos randomizados em uma meta-análise de efeitos aleatórios revelou que pacientes tratados com toxina botulínica apresentaram uma melhora mais intensa dos sintomas depressivos em comparação aos indivíduos que receberam injeções de placebo. Apesar das limitações metodológicas, os resultados do estudo enfatizam a eficácia da toxina botulínica no tratamento da depressão e, portanto, abrem caminho para seu uso na área psiquiátrica.

Um outro estudo de 2022, semelhante ao anterior, fez uma meta-análise entre 5 ensaios clínicos randomizados que relataram uma melhora na depressão média nos scores em 6 semanas após o tratamento. Os autores concluíram que estudos incluídos fornecem suporte para um efeito antidepressivo de injeções de onabotA glabellar²⁷.

Mecanismo de ação da toxina botulínica na depressão

Em um artigo publicado em 2015 por Molina et. al, os autores observaram que possíveis mecanismos podem contribuir ativamente ou adicionalmente nos resultados antidepressivos da TB. Eles incluem efeitos placebo, bem como melhora da imagem corporal, autoestima e interações sociais associadas a mudanças estéticas.

O conceito de propriocepção emocional e sua interrupção de acordo com a hipótese de feedback facial tem sido aceito para explicar o efeito antidepressivo da TB. De acordo com esse conceito, os sinais proprioceptivos captados por receptores mecânicos na face são conduzidos ao núcleo trigêmeo

mesencefálico. Isso pode modular a atividade do córtex pré-frontal e insular, bem como da amígdala e impactar nos processos emocionais²⁹.

Ibragic et al. (2016) demonstraram que em um nível molecular, a injeção facial de TB pode alterar, dentro da fibra nervosa, o metabolismo de neurotransmissores e aumentar a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em regiões límbicas cerebrais.

A injeção de TB ao redor dos olhos (músculos orbiculares dos olhos), para tratamento rugas periorbiculares, deve ser evitada em pacientes com depressão, segundo o estudo de Lewis (2018). Pode ter efeitos prejudiciais sobre o humor porque esses músculos são essenciais para o sorriso. Sua paralisia pode impedir tanto a expressão quanto a experiência da felicidade. Assim, os resultados preliminares da pesquisa comparando injeções glabulares e perioculares de TB como tratamento para depressão indicaram que as injeções glabulares têm um efeito antidepressivo superior.

Um experimento com animais mostrou que há transporte axonal e até mesmo trans sináptico de

TB injetada periféricamente no SNC. Mesmo que a TB não seja transportada para o SNC em quantidades significativas, sua ação periférica pode levar a alterações neuroplásticas remotas que podem eventualmente ser responsáveis pelo efeito antidepressivo^{32,33,34}.

Makunts et. al, em 2020 analisaram mais de 40 mil tratamentos com TB em treze milhões de relatórios de segurança pós-comercialização no FDA Adverse Event Reporting System, FAERS. Os resultados da análise indicam que os pacientes que receberam injeção de TB em 6 locais diferentes para o tratamento de condições como hiperidrose, rugas faciais, profilaxia para enxaqueca, espasticidade e espasmos, relataram depressão com uma frequência de 40% a 88% menor quando comparados a pacientes que receberam outros tratamentos. Os pesquisadores acreditam que tais achados apontam para um efeito antidepressivo significativo que independe do local de aplicação da TB.

Na Tabela 1 podemos observar as características gerais dos estudos de TB no tratamento para depressão.

Tabela 1. Características gerais dos estudo de Toxina Botulínica no tratamento para depressão.

Referência	Tipo de estudo	Participantes (mulheres)	Dose de TB (Unidade, U)	Desfecho primário	Grupo controle/comparação	Resultado
Brin et al., 2020 ²⁴	ECR	255 (255)	30	6 semanas	Placebo	Melhora P=0,007
Shulze et al. ²⁶	MT	417 (271)	Variável	4-8 semanas	Variável	Melhora P<0,0001
Crownlwy et al., 2018 ²⁷	MT	555 (504)	Variável	3 semanas	Variável	Melhora P<0,0001
Zamanian et al., 2017 ²³	ECR	28 (14)	Não relatado	6 semanas	Placebo	Melhora P=0,004
Magid et al., 2014 ³²	ECR	30 (28)	Mulheres, 29 Homens, 39	6 semanas	Placebo	Melhora P<0,0001
Finzi an Rosen-thal, 2014 ²¹	ECR	74 (69)	Mulheres, 29 Homens, 40	6 semanas	Placebo	Melhora P<0,0005
Zhang et al. ²⁵	PnR	76 (43)	100	12semanas	Sertralina	Melhora P<0,0001
Wollmer et al., 2012 ²⁰	ECR	30 (23)	Mulheres, 29 Homens, 39	6 semanas	Placebo	Melhora P=0,002
Finzi and Was-serman, 2006 ⁴	PNR	10 (10)	29	8 semanas	Nenhum	Melhora em todos

ECR: ensaio clínico randomizado. MT: revisão sistemática com meta-análise. PnR: estudo prospectivo não randomizado

DISCUSSÃO

Clare et al., em 2015, ressaltaram a necessidade de novas abordagens de tratamento para depressão, pois uma proporção considerável de pacientes não responde aos tratamentos convencionais com antidepressivos e psicoterapia. Por isso, estudos mostram que o tratamento com TB tipo A também pode influenciar a experiência emocional, pois parece aumentar o bem-estar emocional além de um mero benefício cosmético^{20,21}. O tratamento facial com TB, com protocolos utilizados na medicina estética, pode influenciar a percepção de estímulos emocionais visuais e atrasar a compreensão de frases com conotações emocionais negativas²⁹. Esses efeitos comportamentais são apoiados por observações de estudos funcionais que mostram que o tratamento pode modular a atividade do córtex pré-frontal e insular, bem como reduzir a ativação da amígdala durante a visualização ou imitação de uma expressão facial de raiva¹³.

Os primeiros estudos controlados e randomizados de terapia com TB para depressão, com grupos que também faziam uso de terapias convencionais, foi publicado em 2012 por Wollmer et. al, e em 2014 Finzi e Rosenthal mostraram que houve melhora rápida, forte e sustentada dos sintomas depressivos nos pacientes que receberam injeção de TB. Outros trabalhos seguintes avaliaram somente o uso de injeções de TB comparado a placebos (injeções de soro fisiológico) confirmaram o efeito antidepressivo da TB^{22,24,36}. Nas meta-análises realizadas por Schulze et. al (2021) e Crowley et. al (2022) os autores também concluíram que a TB contribuiu para remissão dos sintomas depressivos. As pesquisas também têm caminhado para explicar o mecanismo de ação da TB na depressão. A onabotA é uma neurotoxina que induz paralisia muscular transitória ao bloquear a liberação de acetilcolina das terminações nervosas. É indicada principalmente para tratar condições causadas por contrações musculares excessivas ou espasmódicas^{7,8}. O uso de TB na região glabellar, nos músculos corrugadores e prócero, que são músculos-chave na expressão de emoções negativas como raiva, medo ou tristeza, diminui

as rugas nessa região, ao mesmo tempo que levam a uma expressão com aparência menos negativa. O tratamento pode realmente mudar a expressão facial de uma forma que a faça parecer mais positiva¹⁰. Este parece não ser o único mecanismo de ação como mostram os trabalhos de Ibragic et. al (2016) e de Weise et. al (2019), que demonstram haver alterações no metabolismo de neurotransmissores dentro da fibra nervosa, bem como transporte axonal e até mesmo trans sináptico de TB injetada, influenciando na neuroplastia cerebral que podem eventualmente ser responsáveis pelo efeito antidepressivo. Esses achados podem explicar o artigo de Makunts et. al (2020), onde os autores analisaram mais de 40 mil tratamentos com TB em treze milhões de relatórios de segurança pós-comercialização no FDA Adverse Event Reporting System, FAERS, e concluíram que os efeitos antidepressivos da TB foram expressivos, independentemente do local de aplicação, pois envolviam condições como hiperidrose, rugas faciais, profilaxia para enxaqueca, espasticidade e espasmos.

Vários aspectos da terapia com TB são vantajosos no tratamento da depressão. Em primeiro lugar, o efeito de um único tratamento costuma durar de três a quatro meses, o que é prático tanto para pacientes quanto para médicos e pode aumentar a adesão à terapia. Embora a toxina não seja barata, os custos do tratamento por dia, não são tão diferentes dos tratamentos convencionais. Além disso, o registro de segurança e tolerabilidade das injeções glabulares de TB é excelente, com ocorrências de poucas complicações ou efeitos adversos, como irritação local transitória e episódios curtos de dor de cabeça^{24,38}.

A justificativa para o uso, a dosagem efetiva e a evidência do efeito relaxante muscular das injeções de TB como tratamento para a depressão podem aumentar os efeitos do placebo. Estas são umas das preocupações em estudos clínicos, pois dificultam a delineação dos efeitos biológicos específicos da TB a partir de influências inespecíficas na sintomatologia dos pacientes deprimidos. No entanto, em aplicações clínicas, esta é uma clara vantagem que deve ser aproveitada ao máximo, explicando o conceito de propriocepção emocional aos pacientes que levará a uma expressão facial mais positiva^{1,38}.

A interpretação dos estudos acaba sendo

limitada por vários fatores: o número total de pacientes ainda é pequeno; os efeitos cosméticos óbvios associados ao tratamento com TB, impedem de cegar os pacientes de forma confiável os pacientes que receberam TB ou placebo, o que pode ter aumentado o impacto das expectativas (efeitos placebo) e decepção (efeitos nocebo) sobre o efeito clínico. Um terceiro fator é que não está claro até que ponto o efeito cosmético pode ter contribuído para a melhora observada nos sintomas de depressão. Além disso, o mecanismo pelo qual a TB exerce seu efeito antidepressivo permanece desconhecido, havendo ainda necessidade de mais estudos que esclareçam este efeito observado mesmo quando se utiliza a TB sem finalidade estética³⁵.

Até o momento, a TB não está registrada para nenhuma indicação psiquiátrica. Assim, é atualmente usada de forma alternativa em pacientes deprimidos que não melhoraram com os tratamentos convencionais ou não os toleraram. Até agora, a maioria dos pacientes foi tratada com onabotA¹.

Após a conclusão de seus próprios testes de fase II, o fabricante do Botox® Allergan decidiu, em 2017, iniciar a fase III de pesquisas de desenvolvimento clínico para a TB como tratamento para depressão. No entanto, a pandemia da COVID-19 impediu o início dos ensaios clínicos. Posteriormente, a Allergan foi adquirida pela Abbvie. Recentemente, alguns pesquisadores deram início às pesquisas para que o registro da terapia com toxina botulínica para depressão aconteça mais rapidamente^{38,39,40}.

CONCLUSÃO

Os artigos deste trabalho mostraram que injeções de TB na glabella e em outros locais do corpo, podem reduzir os sintomas de depressão leve a moderada, sendo uma opção com efeito mais rápido e duradouro que outros medicamentos, poucos efeitos colaterais e custo semelhante.

Com base em sua indicação registrada no tratamento de rugas de expressão faciais, a TB pode ser usada no manejo clínico da depressão hoje, tendo se mostrado uma opção útil para pacientes que não conseguem melhora suficiente ou que apresentaram efeitos colaterais do tratamento com medicamentos

antidepressivos mais utilizados.

Não está claro até que ponto o efeito cosmético pode ter contribuído para a melhora observada nos sintomas de depressão, mas acredita-se que o feedback proprioceptivo da face tenha um efeito positivo no humor depressivo. No entanto, os mecanismos reais de ação ainda são desconhecidos e devem ser objetivo de novas pesquisas.

A interpretação dos estudos acaba sendo limitada pelo tamanho das amostras que ainda é pequeno e pelo efeito cosmético óbvio associados ao tratamento com TB, que impede de cegar os pacientes de forma confiável.

REFERÊNCIAS

1. Wollmer MA, Magid M, Kruger THC, Finzi E. The Use of Botulinum Toxin for Treatment of Depression. *Handb Exp Pharmacol*. 2021;(263):279.
2. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, et al. Evidence-based guide- lines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015; (29): 459-525.
3. Dressler D, Johnson EA. Botulinum toxin therapy: past, present and future developments. *Journal of Neural Transmission*. 2022; (129):829–833.
4. Finzi E, Wasserman E. Treatment of Depression with Botulinum Toxin A: A Case Series, *Dermatol Surg*. 2006;(32):645–650.
5. Coles NA, Larsen JT, Kuribayashi J, Kuelz, A. Does blocking facial feedback via botulinum toxin injections decreasedepression? A critical review and meta- analysis. *Emot Rev*. 201; (11): 294–309.
6. Parsaik AK, Mascarenhas SS, Hashmi A, Procop JL, John V, Okusaga O, et al. Role of botulinum toxin in depression. *J Psychiatr Pract*. 2016; (22):99-110.
7. Schlessinger J, Gilbert E, Cohen JL, Kaufman J. New Uses of AbobotulinumtoxinA. *Aesthetics. Aesthetic Surgery Journal*. 2017; 37(Suppl1): S45–S58.
8. Satriyasa BK. Botulinum toxin (Botox): A for reducing the appearance of facial wrinkles: a literature review of clinical use and pharmacological aspect. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019; (12): 223–228.
9. Monheit GD, Pickett A. AbobotulinumtoxinA: a 25-year his- tory. *Aesthet Surg*. 2017;(37): S4–S11.

10. Heckmann M, Teichmann B, Schröder U, Sprengelmeyer R, Ceballos-Baumann AO. Pharmacologic denervation of frown muscles enhances baseline expression of happiness and decreases baseline expression of anger, sadness, and fear. *J Am Acad Dermatol*. 2003; (49):213–216.
11. Ascher B, Zakine B, Kestemont P. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety of 3 doses of botulinum toxin A in the treatment of glabellar lines. *J Am Acad Dermatol*. 2004; (51): 223–233.
12. Hennenlotter A, Dresel C, Castrop F, Ceballos-Bauman AO, Wohlschläger AM, Haslinger B. The link between facial feedback and neural activity within central circuitries of emotion-new insights from botulinum toxin-induced denervation of frown muscles. *Cereb Cortex*. 2009; (19):537–542.
13. Kim MJ, Neta M, Davis FC, Ruberry EJ, Dinescu D, Heatherton TF, et al. Botulinum toxin-induced facial muscle paralysis affects amygdala responses to the perception of emotional expressions: preliminary findings from an A-B-A design. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2014; (4):11.
14. Erbguth, F. From poison to remedy: The chequered history of botulinum toxin. *J. Neural Transm*. 2008; (115): 559–565.
15. Segura-Aguilar J, Tizabi Y. Botulinum Neurotoxin, an Example of Successful Translational Research. *Clin. Pharmacol. Transl. Med*. 2018;(2): 125.
16. Dolly J, Aoki K. The structure and mode of action of different botulinum toxins. *Eur J Neurol*. 2006;(13): 1–9.
17. Lacy DB, Tepp W, Cohen AC, DasGupta BR, Stevens RC. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. *Nat. Struct. Biol*. 1998; (5): 898–902.
18. Kao I, Drachman DB, Price DL. Botulinum toxin: Mechanism of presynaptic blockade. *Science*. 1976; (193): 1256–1258.
19. Jabbari, B. Botulinum Toxin Treatment in Clinical Medicine. Switzerland: Springer: Cham; 2017.
20. Wollmer MA, de Boer C, Kalak N, Beck J, Götz T, Schmidt T, et al. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2012; (46):574–581.
21. Finzi E, Rosenthal NE. Treatment of depression with onabotulinumtoxinA: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2014; (52):1–6.
22. Magid M, Finzi E, Kruger TH, Robertson HT, Keeling BH, Jung S, et al. Treating depression with botulinum toxin: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Pharmacopsychiatry*. 2015; (48):205–210.
23. Zamanian A, Ghanbari Jolfaei A, Mehran G, Azizian Z. Efficacy of Botox versus Placebo for Treatment of Patients with Major Depression. *Iran. J. Public Health* 2017; (46): 982–984.
24. Brin MF, Durgam S, Lum, A, James L, Liu J, Thase ME, Szegedi A. OnabotulinumtoxinA for the treatment of major depressive disorder: A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adult females. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2020; (35): 19–28.
25. Zhang Q, Wu W, Fan Y, Li Y, Liu J, Xu Y, et al. The safety and efficacy of botulinum toxin A on the treatment of depression. *Brain Behav*. 2021;(11):2333.
26. Schulze J, Neumann I, Magid M, Finzi E, Sinke C, Wollmer M.A, et al. Botulinum toxin for the management of depression: An updated review of the evidence and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res*. 2021;(135): 332–340.
27. Crowley JS, Silverstein ML, Reghunathan M, Gosman AA. Glabellar Botulinum Toxin Injection Improves Depression Scores: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2022; (150): 211.
28. Molina B, Grangier Y, Mole B, Ribe N, Martín Diaz L, Prager W, et al. Patient satisfaction after the treatment of glabellar lines with Botulinum toxin type A (Speywood Unit): A multi-centre European observational study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2015;(29): 1382–1388.
29. Finzi E, Rosenthal NE. Emotional proprioception: Treatment of depression with afferent facial feedback. *J Psychiatr Res*. 2016;(80) 93–96.
30. Ibragic´ S, Matak I, Drac´ic´ A, Smajlovic´ A, Muminovic´ M, Proft F, et al. Effects of botulinum toxin type A facial injection on monoamines and their metabolites in sensory, limbic and motor brain regions in rats. *Neurosci. Lett*. 2016; (617): 213–217.
31. Lewis, M.B. The interactions between botulinum-toxin-based facial treatments and embodied emotions. *Sci. Rep*. 2018;(8): 14720.
32. Gonzalez-Forero D, Pastor AM, Geiman EJ, Benítez-Temino B, Alvarez FJ. Regulation of gephyrin cluster size and inhibitory synaptic currents on Renshaw cells by motor axon excitatory inputs. *J Neurosci*. 2005; (25): 417–429.
33. Clowry GJ, Walker L, Davies P. The effects of botulinum neurotoxin A induced muscle paresis during a critical period upon muscle and spinal cord development in the rat. *Exp Neurol*. 2006; (202):456–469.
34. Marchand-Pauvert, V., Aymard, C., Giboin, L.S., Dominici, F., Rossi, A., Mazzocchio, R. Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A. *J. Physiol*. 2013; 591(4):1017–1029.
35. Makunts T, Wollmer MA, Abagyan R. Postmarketing safety surveillance data reveals antidepressant effects of botulinum

- toxin across various indications and injection sites. Scientific Reports. 2020;(10):12851.
36. Zamanian A, Ghanbari Jolfaei A, Mehran G, Azizian Z. Efficacy of Botox versus Placebo for Treatment of Patients with Major Depression. Iran. J. Public Health 2017;(46): 982–984.
37. Weise D, Weise CM, Naumann M. Central Effects of Botulinum Neurotoxin- Evidence from Human Studies. Toxins. 2019;(11): 21.
38. Wollmer MA, Magid M, Kruger THC, Finzi E. Treatment of Depression with Botulinum Toxin Toxins 2022; (14): 383
39. Gilmer WS, Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Luther J, Howland RH, et al. Factors associated with chronic depressive episodes: a preliminary report from the STAR-D project. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2005;(112):425-33.
40. Choudhury S, Baker MR, Chatterjee S, Kumar H. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. Toxins. 2021;(13): 58.

AUTOR DE CORRESPONDÊNCIA**Celina Antonio Prata**

celina@facisb.edu.br

Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr Paulo Prata
– FACISB
Avenida Loja Maçônica Renovadora 68, 100
CEP 14785-002, Barretos/SP, Brasil
Telefone (17) 3321-3060

Recebido: 12.09.2024

Aceito: 04.12.2024

Publicado: 20.12.2024



A revista é publicada sob a licença Creative Commons - Atribuição-
-NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.

A hospitalização e a infância: relato de ação lúdica prévia a procedimento invasivo

Hospitalization and childhood: report of playful action prior to an invasive procedure

Catharina Moda¹, Roberta Thomé Petroucic¹

¹Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata - FACISB, São Paulo, Brasil

RESUMO

Introdução: O direito de brincar, fundamental na infância, mostra-se fragilizado durante a internação hospitalar. A humanização em saúde envolve a ludicidade na oncologia infantil. **Relato de experiência:** por meio do Grupo Acadêmico de Atividades Lúdicas, estudantes de medicina capacitados realizaram inserções no Hospital de Amor infantil, promovendo atividades lúdicas, como trocas simbólicas de papéis e uso de brinquedo terapêutico instrucional. Isto levou a amenização do ambiente nas situações prévias a procedimentos invasivos e maior conhecimentos sobre os mesmos, por parte dos pacientes infantis. **Discussão:** conforme relatado, a literatura aponta os benefícios do brincar e o uso de brinquedos terapêuticos instrucionais como importantes meios de proporcionar maior autonomia e bem-estar da criança, bem como de contribuir para seu tratamento de saúde. **Considerações finais:** Ferramentas lúdicas permitiram o ensino sobre procedimentos de rotina hospitalar e propiciaram o direito de brincar. Estudantes de medicina tiveram a oportunidade de crescimento pessoal e ampliação da visão acerca de todo o contexto biopsicossocial que envolve a hospitalização infantil.

Palavras-chave: Crianças, hospitalização, jogos recreativos, neoplasias.

ABSTRACT

Introduction: The right to play, fundamental in childhood, is often compromised during hospitalization. Humanization in healthcare involves incorporating playfulness in pediatric oncology. **Experience Report:** Through the Academic Group of Playful Activities, trained medical students conducted interventions at the Hospital de Amor Infantil, promoting playful activities such as symbolic role exchanges and the use of instructional therapeutic toys. These activities alleviated the environment prior to invasive procedures and increased the children's understanding of these procedures. **Discussion:** As reported, the literature highlights the benefits of play and the use of instructional therapeutic toys as important means to provide greater autonomy and well-being for children, as well as to enhance their cooperation with treatment. **Final Considerations:** Playful tools educated children about routine hospital procedures, reduced environmental tension, and upheld the right to play. Medical students had the opportunity for personal growth and expanded their understanding of the biopsychosocial context surrounding pediatric hospitalization

Keywords: Child, hospitalization, neoplasms, recreational games.

INTRODUÇÃO

De acordo com o Estatuto da Criança e do Adolescente¹ (ECA), em seu artigo 17, é função de todos os poderes organizar e estimular a criação de espaços lúdicos que propiciem o bem-estar, o brincar e o exercício da criatividade em locais públicos e privados. Embora o brincar seja garantido pelo ECA, tal direito se mostra fragilizado quando na perspectiva da internação hospitalar.

A importância do brincar dentro do ambiente hospitalar se dá como estímulo de desenvolvimento e aprendizado, além da amenização do estresse infantil. A função da aprendizagem relacionada ao brincar no contexto da hospitalização possibilita que a criança entenda melhor o seu mundo, experimentando situações e criando caminhos para o domínio da realidade na qual está inserida². Ademais, o brincar é uma ferramenta para distração frente às constantes práticas hospitalares, uma forma de redução dos sintomas de ansiedade, uma mitigação do sofrimento e uma melhora da qualidade de vida no período de internação³.

Cada vez mais a literatura valoriza a humanização e a ludicidade no ambiente hospitalar⁴, trazendo o brincar como uma estratégia para desmitificar o hospital como um lugar solitário, tornando-o um local humanizado, solidário e de integração e troca de experiências entre pessoas.

O diagnóstico oncológico tem impacto psicológico e social na vida da criança. O câncer infantil está associado à perda de liberdade e prazeres da infância, já que a criança deixa para trás seu mundo sadio de brincadeiras e passa a vivenciar o estresse, tristeza e ansiedade de todo o processo de tratamento⁵.

A opinião da criança, em meio a tantas mudanças, é poucas vezes levada em consideração quando se trata de decisões no cuidado à saúde. Sob a percepção dos pais, as habilidades de comunicação das crianças se desenvolvem e melhoram com intervenções lúdicas de faz-de-conta, tornando-as mais ativas na participação de seu próprio cuidado⁶.

É justamente nessa perspectiva do empoderamento de fala das crianças que os brinquedos terapêuticos instrucionais se mostram eficazes e estimulantes. Por meio de brinquedos que simulam a vivência da criança dentro do ambiente

hospitalar, os profissionais de saúde conseguem perceber a interpretação da criança sobre sua rotina e seus sentimentos diante das situações vivenciadas^{7,8}.

Nesse contexto, o objetivo deste artigo é relatar a experiência do uso de ferramentas lúdicas, como brinquedos terapêuticos instrucionais, durante o período de espera por procedimentos e consultas das crianças, dentro do ambiente hospitalar de tratamento oncológico infantojuvenil de Barretos - São Paulo. Também objetiva relatar a percepção de uma estudante de medicina acerca do contexto biopsicossocial, da necessidade de acolhimento das crianças e do entendimento de seus medos e receios.

RELATO DE EXPERIÊNCIA

O Grupo Acadêmico de Atividades Lúdicas (GAAL), da Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr Paulo Prata - FACISB, é responsável por promover aulas e ações que estimulam estudantes de medicina a se comunicarem de diferentes formas, inclusive por meio de ações ou objetos lúdicos. Um dos grandes objetivos do GAAL é promover a humanização da medicina e dos ambientes de cuidado à saúde.

As ações do GAAL foram fomentadas desde o ano de 2022 dentro do Hospital de Amor Infantojuvenil de Barretos, porém sem uma estrutura formalmente estabelecida. No ano de 2023, a diretoria do GAAL acolheu o projeto de ações lúdicas com crianças internadas e prestes a passar por procedimentos invasivos. Assim, deu-se início ao planejamento formal das ações, apresentando propostas à diretoria do hospital e aprimorando os métodos, conforme as exigências estabelecidas. Foi de suma importância o envolvimento do setor de controle de infecções nas capacitações realizadas para os estudantes e desta forma, todos os participantes das ações foram vacinados e orientados quanto às medidas de higiene, para quando entrassem em contato com as crianças. Os integrantes do GAAL também foram capacitados sobre as formas de comunicação, com representantes da palhaçaria, no decorrer do ano de 2023.

As ações, na brinquedoteca do hospital, foram estruturadas de forma a interferir o mínimo possível na dinâmica hospitalar e, tendo isso em mente, as

inserções ocorreram no período da manhã das quartas e sextas-feiras, dias menos intensos no volume de coletas sanguíneas. Foram ao total 24 discentes, divididos em subgrupos de 3, que realizaram as ações lúdicas, sob a supervisão de profissionais locais, a cada dia de inserção. Os discentes fizeram uso de bexigas para brincadeiras em grupo e de brinquedos terapêuticos instrucionais para ensinar procedimentos como: sondagem nasogástrica, acesso venoso periférico e acessos centrais, dentre outros.

Houve oito inserções, das quais participei pessoalmente de duas. Na primeira inserção, brincamos com as crianças e ensinamos sobre o acesso venoso periférico e central. As crianças, durante as brincadeiras e rodas de conversa, sentiam-se à vontade para expor suas dúvidas e inclusive se identificavam com o que era exposto. Recordo-me que duas crianças mostraram seus cateteres *Port-a-Cath* e questionaram a função do acesso. Nessa mesma inserção, ao final das ações, uma das mães abordou-me e disse ser aquela a primeira vez, durante todo o tratamento de seu filho, que o vira brincar e interagir da maneira que o fez conosco naquele dia.

Na segunda inserção, as crianças assumiram o papel de médicos e nós, discentes, de pacientes. Percebi o quão imersas na vivência hospitalar as crianças estavam, por meio das brincadeiras das quais participei. No papel de paciente, durante a brincadeira, fui “operada” para a retirada de um nódulo que havia em meu braço, tomei algumas falsas injeções que curaram a minha “febre” e pude perceber o quanto as crianças já sabiam sobre doenças, tratamentos e procedimentos hospitalares. Questionei uma delas sobre a sonda nasogástrica que havia no boneco e sua função e obtive uma resposta surpreendente, a criança me explicou ser uma mangueira cuja função era encher o “bucha” - termo popular para estômago - por causa da fraqueza que o câncer havia causado. Quis ser mais específica e questionei qual era o câncer que o boneco tinha, a criança me respondeu ser câncer do fígado, pois a barriga do boneco estava grande demais.

Essas brincadeiras talvez não fizessem sentido para crianças que não vivem dentro do ambiente hospitalar, mas, por meio desta experiência, pude ver a importância, para as crianças hospitalizadas, da melhor compreensão a respeito do processo pelo qual estão passando. Fiquei impactada ao refletir que crianças, de cerca de 5 anos de idade, já sabiam o

que era um nódulo, já conheciam etapas do processo cirúrgico, como a sedação, e conseguiam associar uma neoplasia hepática à distensão abdominal.

Muitas vezes o impacto da hospitalização na infância passa despercebido diante de tantas outras demandas dos profissionais da saúde, mas é preciso ter em mente que, independentemente do local, são apenas crianças que têm o direito de brincar e se divertir, o que lhes é garantido pelo Estatuto da Criança e do Adolescente. A internação priva ou cerceia esse direito de forma importante, pois são poucos os momentos e atividades que proporcionam a liberdade para brincar.

Durante o processo de acolhimento das ações pela diretoria do Hospital de Amor, foi reiterado o princípio de humanização sobre o qual o hospital foi fundado, além do que, as brincadeiras e a empatia com as crianças afirmam o nome que o hospital carrega, pois, naquelas ações, espalhamos e compartilhamos do amor que envolve a medicina e que habita em cada criança.

DISCUSSÃO

Participar de ações lúdicas com crianças hospitalizadas provocou várias reflexões e discussões foram levantadas. Cada dia mais, o conceito de humanização e a visão biopsicossocial da medicina tomam lugar em projetos de pesquisa, e este relato busca relacionar e corroborar a experiência vivida com a literatura já existente, mostrando a importância do brincar, o impacto da internação hospitalar e o poder do lúdico como forma de ensino e diversão.

O brincar, no contexto da internação hospitalar, proporciona, para a criança, a compreensão do meio no qual está inserida, impulsiona a imaginação, a criatividade e possibilita a construção de autonomia. O uso de ferramentas lúdicas recria experiências vividas, como quando as crianças assumiram o papel de médicos, ressignificando passagens traumáticas e possibilitando o desenvolvimento de noções de regra².

Uma pesquisa³ entrevistou crianças em processo de tratamento oncológico sobre os impactos da quimioterapia, seus efeitos colaterais, sobre a dor e estratégias de enfrentamento. As crianças relataram um tempo incômodo de ociosidade e tédio

relacionado à falta de atividades de entretenimento e ao impedimento de locomoção implicado pela quimioterapia com bomba de infusão lenta. Assim como observado no presente relato, as crianças de tal estudo ressaltaram a importância dos alunos graduandos, voluntários e da palhaçaria hospitalar que, através do lúdico, ressignificam procedimentos médicos e de enfermagem comuns ao cotidiano. Também permitem proximidade e adaptação a termos técnicos.

Atividades lúdicas, além de forma de ensino, proporcionam o escape da realidade, necessário a essas crianças. Ferramentas lúdicas levam a experiências imaginativas e os sonhos e fantasias modificam as percepções de mundo. Neste mérito, por meio das brincadeiras, as crianças podem se colocar no lugar de diferentes profissionais - conforme relatado no segundo dia de inserção - como médicos, enfermeiros, super-heróis e, como consequência, ressignificam experiências vividas e todo o ambiente hospitalar⁹.

Ademais, discorrendo sobre o impacto psicológico que a punção venosa e os demais procedimentos hospitalares invasivos podem causar, as atividades lúdicas podem reduzir os medos. Quando é oferecida à criança a oportunidade de aprender sobre a punção, como é feita e o porquê, ela é colocada como protagonista. Ela simula a aplicação de uma injeção e dessa forma se iguala ao profissional de saúde, propiciando sua expressão de força e de autonomia⁸.

O ambiente hospitalar e as experiências traumáticas também impactam significativamente na adesão da criança ao tratamento. A prática de jogos e brincadeiras gera mais aceitação, por parte das crianças, às idas ao hospital, visto que elas passam a perceber o ambiente hospitalar como um lugar onde podem vivenciar sentimentos bons e momentos de socialização entre amigos¹⁰. Isto foi observado, neste relato, quando a mãe de uma das crianças, ao ver seu filho brincar e interagir, afirmou que ele nunca o tinha feito antes.

Sobre a atividade realizada com os brinquedos terapêuticos, a literatura corrobora que essas ferramentas lúdicas, como forma de ensino, têm a capacidade de empoderar pacientes infantis durante seu tratamento. As crianças acabam desenvolvendo uma relação de confiança com as enfermeiras e

médicos, criam estratégias de enfrentamento e expressão de seus medos¹¹. Isto se transforma em um ganho para os profissionais de saúde que recebem cooperatividade, entendem melhor as demandas do paciente e melhoram as relações interpessoais¹². Assim, é imprescindível que os profissionais de saúde conheçam esta técnica e façam uso dela em seu cotidiano⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hospitalização, na maioria das vezes, impossibilita o brincar e acaba privando muitas crianças de uma parte importante de suas vidas e desenvolvimento. Nesse contexto, ferramentas lúdicas, como os brinquedos terapêuticos instrucionais, foram utilizadas com os objetivos de ensinar alguns procedimentos de rotina hospitalar, buscando amenizar a tensão e ansiedade do ambiente, e evidenciaram que independentemente do lugar, o direito de brincar pode e deve ser mantido. Ademais, o projeto ressalta a prática humanizada da medicina e do cuidado com a saúde, proporciona o crescimento pessoal e amplia o campo de visão dos estudantes acerca de todo o contexto biopsicossocial que envolve o paciente.

AGRADECIMENTOS

Hospital de Amor de Barretos e Grupo Acadêmico de Atividades Lúdicas FACISB.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Lei 8. 069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 16 jul. 1990a Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18069.htm
2. Oliveira TN, Palmeira AT. As funções do brincar para criança hospitalizada. Revista Psicologia, Diversidade e Saúde, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 89–100, 2018. DOI: 10.17267/2317-3394rpds.v7i1.1800. Disponível em: <https://www5.bahiana.edu.br/index.php/psicologia/article/>

- view/1800
3. Sposito AMP, Nascimento LC, Garcia-Schinzari NR, Mitre RMA, Pfeifer LI, Lima RAG. O melhor da hospitalização: contribuições do brincar para o enfrentamento da quimioterapia. *Avances en Enfermería*, [S. l.], v. 36, n. 3, p. 328–337, 2018. DOI: 10.15446/av.enferm.v36n3.61319. Disponível em: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/avenferm/article/view/61319>
 4. Mitre RM de A, Gomes R. A promoção do brincar no contexto da hospitalização infantil como ação de saúde. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. 2004;9 (1) : 147-54. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1413-81232004000100015>
 5. Souza LPS, Silva RKP, Amaral RG, Souza AAM, Mota EC, Silva CSO. Câncer infantil: sentimentos manifestados por crianças em quimioterapia durante sessões de brinquedo terapêutico. *Rev. Rede Enfermagem Nordeste*, Fortaleza, v. 13, n.3, p. 686-692, 2012. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/12319>
 6. Ramdaniati S, Lismidiati W, Haryanti F, Sitaresmi MN. The effectiveness of play therapy in children with leukemia: A systematic review. *J Pediatr Nurs*. 2023 Nov-Dec;73:7-21. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2023.08.003> Epub 2023 Aug 18. PMID: 37597401.
 7. Chiavon SD, de Brum CN, dos Santos E, Sartoretto EA, Zuge SS, Gaio G, Trentin PA, Potrich T. Utilização do brinquedo terapêutico para a criança que vivencia o processo de hospitalização: uma revisão narrativa / Use of the therapeutic play for the child who experiences the hospitalization process: a narrative review. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2021 Jan. 8 [cited 2024 Jul. 30];4(1):382-98. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/22724>
 8. Coelho HP, Souza G dos SD de, Freitas VH de S, Santos IRA dos, Ribeiro C de A, Sales JKD d, et al. . Percepção da criança hospitalizada acerca do brinquedo terapêutico instrucional na terapia intravenosa . *Esc Anna Nery* [Internet] . 2021 ; 25 (3) : e20200353. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2020-0353>
 9. Simon H dos S, Kunz E. O BRINCAR COMO DIÁLOGO/ PERGUNTA E NÃO COMO RESPOSTA À PRÁTICA PEDAGÓGICA. *Movimento* [Internet]. 6º de dezembro de 2013;20(1):375-94. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/Movimento/article/view/39749>
 10. Souza L da S, Figueirêdo MNL de, Fú HS, Oliveira KB de S, Brasileiro LT, Nunes RT, Silva PHB da, Melo MST de. O Lúdico no Processo de Hospitalização das Crianças com Câncer. *Licere* [Internet]. 4º de abril de 2022;25(1):171-99. Disponível em: <https://periodicos.ufmg.br/index.php/licere/article/view/39075>
 11. Godino-Iáñez MJ, Martos-Cabrera MB, Suleiman-Martos N, Gómez-Urquiza JL, Vargas-Román K, Membrive-Jiménez MJ, Albendín-García L. Play Therapy as an Intervention in Hospitalized Children: A Systematic Review. *Healthcare* (Basel). 2020 Jul 29;8(3):239. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare8030239> . PMID: 32751225; PMCID: PMC7551498.
 12. Sezici E, Ocakci AF, Kadioglu H. Use of Play Therapy in Nursing Process: A Prospective Randomized Controlled Study. *J Nurs Scholarsh*. 2017 Mar;49(2):162-169. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jnu.12277> Epub 2017 Jan 18. PMID: 28098954.
-
- AUTOR DE CORRESPONDÊNCIA**
Roberta Thomé Petroucic
robertapetro@facisb.edu.br
- Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr Paulo Prata – FACISB
Avenida Loja Maçônica Renovadora 68, 100
CEP 14785-002, Barretos/SP, Brasil
Telefone (17) 3321-3060
- Recebido: 17.09.2024
Aceito: 05.12.2024
Publicado: 20.12.2024
-
- A revista é publicada sob a licença Creative Commons - Atribuição- NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.