

EDITORES

KRISTOPHERSON LUSTOSA AUGUSTO

MARCOS KUBRUSLY

MAYRA DIÓGENES BRAGA LIMA

SÉRGIO SALDANHA FREIRE SIMÕES

**TEMAS RELEVANTES
EM CLÍNICA MÉDICA
BASEADO EM ARTIGOS
CIENTÍFICOS – UM OLHAR
CONTEMPORÂNEO**

EDITORES

KRISTOPHERSON LUSTOSA AUGUSTO

MARCOS KUBRUSLY

MAYRA DIÓGENES BRAGA LIMA

SÉRGIO SALDANHA FREIRE SIMÕES

**TEMAS RELEVANTES
EM CLÍNICA MÉDICA
BASEADO EM ARTIGOS
CIENTÍFICOS – UM OLHAR
CONTEMPORÂNEO**



Fortaleza

2022

Temas relevantes em clínica médica baseado em artigos científicos: um olhar contemporâneo © 2022 by Kristopherson Lustosa Augusto, Marcos Kubrusly, Mayra Diógenes Braga Lima e Sérgio Saldanha Freire Simões

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS

Editora do Centro Universitário Christus
R. João Adolfo Gurgel, 133 – Cocó – Fortaleza – Ceará
CEP: 60190 – 180 – Tel.: (85) 3265-8100 (Diretoria)
Internet: <https://unichristus.edu.br/editora/>
E-mail: editora01@unichristus.edu.br

Editora filiada à



Programação Visual e Editoração Gráfica
Jefferson Silva Ferreira Mesquita

Ficha Catalográfica

Daniele Iara de Queiros Carvalho Oliveira – Bibliotecária CRB 3/1325

T278	<p>Temas relevantes em clínica médica baseado em artigos científicos: um olhar contemporâneo [recurso eletrônico] / Editores Kristopherson Lustosa Augusto... [et al.]. – Fortaleza: EdUnichristus, 2022.</p> <p>344 p.: il. 11,81 MB; E-book-PDF.</p> <p>ISBN 978-65-89839-31-6</p> <p>1. Saúde. 2. Ensino. 3. Clínica médica. I. Augusto, Kristopherson Lustosa. II. Kubrusly, Marcos. III. Lima, Mayra Diógenes Braga. IV. Simões, Sérgio Saldanha Freire.</p> <p style="text-align: right;">CDD 610</p>
------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS

Reitor

José Lima de Carvalho Rocha

EdUnichristus

Diretor Executivo

Estevão Lima de Carvalho Rocha

Conselho Editorial

Carla Monique Lopes Mourão

Edson Lopes da Ponte

Elnivan Moreira de Souza

Fayga Silveira Bedê

Francisco Artur Forte Oliveira

Marcos Kubrusly

Maria Bernadette Frota Amora Silva

Régis Barroso Silva

Sobres Os Editores

Kristopherson Lustosa Augusto

Professor assistente do curso de Medicina da Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Professor da pós graduação nível Mestrado do Centro Universitário Christus – Unichristus. Professor adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Doutor em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.

Marcos Kubrusly

Orientador de mestrado e professor da pós-graduação do Centro Universitário Christus (Unichristus). Coordenador das metodologias ativas, do módulo de nefrologia e pró-reitor de pesquisa e pós graduação da mesma instituição. Desenvolve pesquisa na área de metodologias ativas de ensino na área da saúde, uso de tecnologias no ensino com desenvolvimento de aplicativos voltados para o ensino e na área de doenças digitais. Médico nefrologista com título de especialista pela Sociedade Brasileira de Nefrologia. Especialista em nutrição clínica pela Universidade Estadual do Ceará. Mestre na área de nefrologia pela Universidade de Paris VII. Doutor pela Universidade de Paris V (Paris Descartes).

Mayra Diógenes Braga Lima

Médica formada pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Sérgio Saldanha Freire Simões

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará – Campus Cariri. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Sobres Os Revisores Técnicos

Carlos Matheus Teles Ponte

Médico formado pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Responsável Técnico Pelos Capítulos:

- Alterações Neurológicas De Zika E Chikungunya
- Cardiomiopatia Hipertrófica
- Controle Pressórico Intensivo Versus Não Intensivo Da Pressão Arterial
- Diarreia No Doente Crítico
- Encefalopatia Hepática
- Lesão Renal Associada Ao Contraste
- Neutropenia Febril
- Nutrição No Doente Crítico
- Rastreamento E Tratamento De Transtornos Relacionados Ao Álcool

Eduardo De Oliveira Ramalho

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará. Residência de Clínica Médica pelo Hospital Geral de Fortaleza. Residência Ano Adicional em Medicina Interna pelo Hospital Geral de Fortaleza. Preceptor do Internato e Residência Médica do serviço de Clínica Médica do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Responsável Técnico Pelos Capítulos:

- AAS No Perioperatório De Cirurgias Não Cardíacas
- Covid-19: Manifestações Clínicas E Achados Radiológicos
- DOACS Como Prevenção Para Tromboembolismo Venoso Em Pacientes Oncológicos
- Doenças Com Interação Coração E Fígado
- Hiponatremia

Gabriela Oliveira Soeiro

Médica formada pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Responsável Técnica Pelos Capítulos:

- Abordagem Do Hipogonadismo
- Abordagem Do Paciente Em Coma
- Covid-19: Epidemiologia, Transmissão E Resposta Imunológica
- Efeitos Adversos Durante A Peri-Intubação
- Poluição E Os Impactos Na Saúde
- Uso Da Budesonida + Formoterol No Tratamento Da Asma

Lenora Maria De Barros E Silva

Médica Geriatra pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia – SBGG.
Médica Assistente do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA. Preceptora do Centro Universitário Christus – Unichristus.

Responsável Técnica Pelos Capítulos:

- Delirium No Paciente Internado
- Doença Hepática Gordurosa Não Alcólica
- Manejo Da Terapia Antitrombótica Após Síndromes Coronarianas Agudas
- Osteoporose Induzida Por Glicocorticoides
- Síndrome Da Antidiurese Inapropriada (SIAD)
- Tratamento Da Doença De Alzheimer

Mateus Jereissati Pinho

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Responsável Técnico Pelos Capítulos:

- Covid-19: Corticoterapia
- Oxigenoterapia Na Síndrome Respiratória Aguda Grave
- Sarcoidose
- Terapia Antitrombótica Pós Síndrome Coronariana Aguda Em Pacientes Com Fibrilação Atrial
- Trombocitopenia Induzida Por Heparina
- Uso Da Colchicina Em Pacientes Com Doença Arterial Coronariana Crônica

Pérola Reis De Souza Dias

Médica formada pelo Centro Universitário UNIFAS, Lauro de Freitas. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Responsável Técnica Pelos Capítulos:

- Abordagem Da Crise Convulsiva
- Glomerulonefrite Membranoproliferativa
- Marcadores Séricos E O Cálculo Da Taxa De Filtração Glomerular Na Avaliação Da Função Renal
- Nefrotoxicidade Induzida Por Drogas
- Trombose Venosa Cerebral
- Uso De Inibidores Da SGLT2 No Tratamento Da Insuficiência Cardíaca De Fração De Ejeção Reduzida

Terezinha Gonçalves Neta

Médica formada pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Responsável Técnica Pelos Capítulos:

- Covid-19: Diagnóstico E Preditores De Gravidade
- Espondiloartrites Axiais
- Manejo Terapêutica Da Migrânea
- Métodos De Imagem No Mieloma Múltiplo
- Mieloma Múltiplo
- Trombose Esplâncnica

Sobres Os Autores

Afonso Rocha Eisele

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Alexandre Menezes Sampaio

Mestrado em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Doutorado em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual do Ceará – UECE. Professor Assistente do curso de Medicina da Universidade de Fortaleza – UNIFOR.

Amanda Kubrusly De Miranda Sá

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Ana Carolina Brito De Alcantara

Médica formada pelo Centro Universitário Christus – Unichristus. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Ana Letícia Sousa De Oliveira

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Ana Paula Pires Lázaro

Doutoranda em Saúde Coletiva pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Título de Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia (SBEM). Professora do curso de Medicina da Universidade de Fortaleza – UNIFOR.

Anderson Alberto Façanha Lima

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Ângelo Marcelo Silva Chagas

Médico pela Universidade Federal do Maranhão. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Antônio Igor Taumaturgo Dias Soares

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Ariany Cláudio Lima Mota

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Beatrice Araújo Duarte

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Beatris Rabelo Maia

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Bianca Oriá Almada De Aquino

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Bruna De Araújo Guimarães

Médica formada pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Carlos Einardy Teixeira Lima Filho

Médico formado pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Carlos José Mota De Lima

Professor Adjunto da Universidade Christus – Unichristus.

Carlos Wellington Machado De Melo

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Carol Anne Da Silva Fernandes

Médica formada pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Daniel Bentemuller Tigre

Médico formado pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Daniel Freire de Figueirêdo Filho

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Danielle Oliveira Costa de Souza

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Davi Hedder Sousa Gomes

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Débora Raquel Bezerra Bonfim

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Dennise De Oliveira Nogueira Farias

Médica formada pelo Centro Universitário Christus – Unichristus. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA. Residência em Clínica Médica Ano Adicional pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Residência em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Título de Especialista pela Sociedade Brasileira de Reumatologia.

Diego Leonardo Menezes Maia

Médico formado pelo Centro Universitário Christus – Unichristus. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Douglas De Sousa Sobral

Médico formado pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Eduardo de Paula Miranda

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residência Médica e Doutorado em Urologia pela Universidade de São Paulo – USP. *Fellow* em Medicina Sexual e Reprodutiva pelo *Memorian Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), Nova York – EUA. Pós-Doutorado em Andrologia pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Docente do Mestrado de Inovação Tecnológica em Saúde no Centro Universitário Christus – Unichristus.

Elida Livia Rafael Dantas Belarmino

Médica formada pela Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte – FMJ. Residência em Clínica Médica no Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC. Residência em Hematologia e Hemoterapia no Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC.

Fellipe Mota Amorim

Médico formado pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Fernando Lima Lopes Filho

Médico formado pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Fernando Victor Chaves Nunes Madruga

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Flávio Bezerra De Araújo

Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA. Residência em Nefrologia pelo Hospital Geral de Fortaleza – HGF. Preceptor da Residência Médica de Nefrologia do Hospital Geral de Fortaleza – HGF.

Gabriel Oliveira Cavalcante

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Gabriel Bezerra Castaldelli

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Gabrielle Monte Studart

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Gerhard da Paz Lauterbach

Médico assistente da Clínica Médica – Hospital Universitário da UFSCar, São Carlos.

Giovanna Mendes Pessoa

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Guilherme De Abreu Pereira

Médico formado pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Residência em Medicina Interna pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. Médico Assistente da disciplina de Emergências Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP.

Iohana Melo Teixeira

Médica formada pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Isabella Araújo Duarte

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Ismael Nobre De Sena Silva

Médico formado pelo Centro Universitário Christus – Unichristus. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Ítalo Criszostomo Lima

Médico Diarista e Preceptor da Residência em Clínica Médica do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA. Preceptor em Clínica Médica do Centro Universitário Christus (Unichristus) no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza. Preceptor em Clínica Médica da Universidade de Fortaleza (UNIFOR) no Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara.

Ivna Maria De Oliveira Morais

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Jaelson Felipe Dos Santos

Médico pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residência Médica em Neurologia pelo Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC. Membro da Academia Brasileira de Neurologia.

Jannaina De Freitas Jorge

Professora Titular do curso de Medicina do Centro Universitário Christus – Unichristus.

Joanne Alves Moreira

Médica formada pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA. Pós Graduação em Medicina Hospitalar pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP.

João Alexandre Guerra Moita

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

João Henrique De Souza Angelotto

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

João Paulo Cândido Barbosa

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral de Fortaleza – HGF. Residência Médica em Gastroenterologia pelo Hospital Geral de Fortaleza – HGF. Residência Médica em Endoscopia Digestiva no Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC.

João Pedro Benati De Andrade Farias

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

João Victor Duarte

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Johnny Do Nascimento Brito

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

José Eduardo Carvalho Saraiva

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

José Narciso Júnior

Médico formado pela Universidade Estadual do Ceará – UECE. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA. Residência em Nefrologia pelo Hospital Geral de Fortaleza – HGF. Título de Especialista em

Nefrologia pela Sociedade Brasileira de Nefrologia / Associação Médica Brasileira.

Josevaldo Monteiro Maia Filho

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Juliana Uchoa Cavalcanti

Médica formada pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Jurandir Mota Picanço

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Kristopherson Lustosa Augusto

Professor assistente do curso de Medicina da Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Professor da pós graduação nível Mestrado do Centro Universitário Christus – Unichristus. Professor adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Doutor em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.

Laís Chaves Maia

Médica formada pela Universidade Federal do Cariri – UFCA. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Leandro Lara Do Prado

Doutor em Ciências do Sistema Musculoesquelético pela Universidade de São Paulo – USP. Médico Colaborador da disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. Médico do Núcleo de Reumatologia do Hospital Sírio-Libanês.

Lia Poti Gomes Cordeiro

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Lígia Cunha Bezerra De Queiroz Siqueira

Professora Assistente do curso de Medicina do Centro Universitário Christus – Unichristus. Preceptora do Internato do Curso de Medicina da Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Preceptora da Residência de Clínica Médica do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara.

Lívia Fontelles Brasil

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Louise Cavalcanti Salles

Médica formado pelo Centro Universitário Christus – Unichristus. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Lucas Dourado Mapurunga Pereira

Médico formado pelo Centro Universitário Christus – Unichristus. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Lucas Mota Amorim

Médico formado pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Luciana Cidrão Frota

Médica formada pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residência em Clínica Médica e em Endoscopia Digestiva pelo Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC. Residência em Gastroenterologia pelo Hospital Geral de Fortaleza – HGF. Especialista em Gastroenterologia pela Associação Médica Brasileira. Sócia Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia.

Luís Fernando Falcão De Castro Meireles

Médico formado pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Manuela Roque Alves

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Marcelo Cidrão Frota

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residência em Clínica Médica pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Residência em Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP.

Marcos Paulo Ildfonso

Médico formado pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Maria Fernanda Lucena Karbage

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Maria Lúcia Bueno Garcia

Professora Livre Docente da disciplina de Clínica Geral do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP.

Maria Tereza Linhares Cardoso

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Marianne Mendes Pinto

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Mário Vilâny Gomes Bonfim Oliveira

Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA. Residência em Oncologia Clínica pelo Instituto do Câncer do Ceará – ICC. Pós-graduação em Oncogeriatrics. Mestrado em Farmacologia Clínica pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Christus – Unichristus. Diarista e Preceptor da Residência de Clínica Médica do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Mateus Lacerda Lima

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Mateus Paiva Marques Feitosa

Médico formado pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA. Residência em Cardiologia Clínica e Intervencionista pelo InCor-HCFMUSP. Título de Especialista de Cardiologia Intervencionista pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista – SBHCI. Doutorando em Cardiologia pela FMUSP.

Mauro Henrique Nascimento Ramalho Filho

Residência em Medicina Interna pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. Especialização em Terapia Intensiva pelo Hospital Sírio Libanês. Coordenador pedagógico do Internato em Clínica Médica do curso de Medicina do Centro Universitário Christus – Unichristus. Preceptor do Internato e Residência Médica do serviço de Clínica Médica do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara e da Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza.

Mayra Diógenes Braga Lima

Médica formada pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Micael Porto Portela Lima

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Murilo Melo Chaves Filho

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Pablo Antero Gomes de Matos

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Paula Séphora Galvão Araújo

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Pedro Barroso Girão

Médico formado pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Pedro Henrique Oliveira Bastos

Graduando de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Rafael Diogo Carneiro De Araújo

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Rafaelo Brandão Melo

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico Por Imagem no Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC.

Raíssa Maria Saraiva Leão Câmara Teles

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Ranna Jorge De Araújo

Médica formada pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Raquel Lima Sampaio

Médica formada pela Universidade Estadual do Ceará – UECE. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral de Fortaleza – HGF. Residência Ano Adicional em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. César Cals – HGCC. Mestre em Biotecnologia pela Universidade Estadual do Ceará – UECE. Preceptora do Internato e Residência em Emergência do Instituto Dr. José Frota – IJF. Preceptora do Internato e Residência em Cirurgia do Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC.

Rodrigo Mont’Alverne Guimarães

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Sarah Costa Alencar

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Sérgio Saldanha Freire Simões

Médico formado pela Universidade Federal do Ceará – Campus Cariri. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Stéffany Gadelha De Macedo Machado

Médica formada pela Universidade Estadual do Ceará – UECE. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Tainá Duarte Holanda

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Thaís De Brito Rocha

Médica formada pelo Centro Universitário Christus – Unichristus. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Thaís Ribeiro Maia

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Thamires Menezes De Albuquerque

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Tiago Pinho Feijó

Médico pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Universitário Walter Cantídio – HUWC. Residência em Neurologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. Especialista em Neurologia Clínica – ABN. Especialista em Neurofisiologia Clínica – SBNF.

Uana Tássia Lucas Machado

Graduanda de Medicina pelo Centro Universitário Christus – Unichristus.

Vitor Maia Teles Ruffini

Médico formado pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Santa Izabel da Santa Casa da Bahia – CEREM-BA. Residência em Clínica Médica Ano Adicional pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. Complementação Especializada (*Fellowship*) em Medicina Hospitalar na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor da disciplina de Habilidades Médicas II do curso de Medicina da Universidade de Santo Amaro.

Viviane Maria Sydrião Peixoto

Médica formada pelo Centro Universitário Christus – Unichristus. Residente de Clínica Médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara – HGWA.

Viviany Pontes De Oliveira

Médica formada pelo Centro Universitário Christus – Unichristus. Residência em Clínica Médica pela Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza. Residência em Nefrologia pelo Hospital Geral de Fortaleza – HGF.

Prefácio

Entre as atividades acadêmicas realizadas no Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara, uma destaca-se como principal para formação de seus residentes, a leitura semanal de Artigos Científicos. Com base nesses artigos, abre-se espaço para a discussão sobre temas elementares para a formação de Clínicos de excelência e para aprofundamento nos conhecimentos sobre metodologia científica.

Por meio de um formato inovador de discussão de artigos científicos no nosso estado, com abordagem parte em Ensino à Distância (EAD) e parte presencial, permitiu-se que a discussão destes artigos fosse realizada em conjunto com profissionais referências na Medicina Nacional.

Ainda, é notório o compromisso do Centro Universitário Unichristus em difundir conhecimentos científicos, sendo este referência em produção acadêmica científica no Estado do Ceará. Durante toda a formação, os alunos desta são fomentados ao pensamento acadêmico e ao hábito da escrita científica.

Fruto da parceria entre o Serviço de Residência em Clínica Médica do Hospital Geral Dr. Waldemar Alcântara e o Centro Universitário Unichristus, este livro é resultado do esforço coletivo destas instituições em difundir conhecimentos atualizados sobre importantes temas na Clínica Médica, através de uma abordagem prática, com exposição de casos clínicos ilustrativos, em capítulos concisos e completos, com a presença de tabelas, figuras e fluxogramas explicativos.

Desta forma, ainda em sua Primeira Edição, *Temas Relevantes Em Clínica Médica Baseado Em Artigos Científicos – Um Olhar Contemporâneo*, se consolida como um guia extraordinário de informações para acadêmicos e médicos que buscam atualizar-se em Clínica Médica.

Excelente Leitura!

***Atenciosamente,
Os Editores.***

SUMÁRIO

1. AAS NO PERIOPERATÓRIO DE CIRURGIAS NÃO CARDÍACAS.....	27
<i>Ângelo Marcelo Silva Chagas, Beatris Rabelo Maia, Gerhard da Paz Lauterbach</i>	
2. ABORDAGEM DA CRISE CONVULSIVA.....	33
<i>Lais Chaves Maia, Micael Porto Portela Lima, Tiago Pinho Feijó</i>	
3. ABORDAGEM DO HIPOGONADISMO	41
<i>Lucas Mota Amorim, Fernando Victor Chaves Nunes Madruga, Eduardo de Paula Miranda</i>	
4. ABORDAGEM DO PACIENTE EM COMA	49
<i>Ranna Jorge de Araújo, José Eduardo Carvalho Saraiva, Jaelson Felipe dos Santos</i>	
5. ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS DE ZIKA E CHIKUNGUNYA.....	55
<i>Ranna Jorge de Araújo, Daniel Freire de Figueirêdo Filho, Jaelson Felipe dos Santos</i>	
6. CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA.....	61
<i>Lucas Mota Amorim, João Alexandre Guerra Moita, Mateus Paiva Marques Feitosa</i>	
7. CONTROLE PRESSÓRICO INTENSIVO VERSUS NÃO INTENSIVO DA PRESSÃO ARTERIAL.....	67
<i>Anderson Alberto Façanha Lima, Thamires Menezes de Albuquerque, Fernando Lima Lopes Filho</i>	
8. COVID-19: CORTICOTERAPIA.....	75
<i>Stéffany Gadelha de Macêdo Machado, Maria Fernanda Lucena Karbage, Mario Vilany Gomes Bonfim Oliveira</i>	
9. COVID-19: DIAGNÓSTICO E PREDITORES DE GRAVIDADE.....	83
<i>Antonio Igor Taumaturgo Dias Soares, Josevaldo Monteiro Maia Filho, Ana Paula Pires Lazaro</i>	
10. COVID-19: EPIDEMIOLOGIA, TRANSMISSÃO E RESPOSTA IMUNE	91
<i>Carlos Wellington Machado De Melo, Afonso Rocha Eisele, Kristopherson Lustosa Augusto</i>	
11. COVID-19: MANIFESTAÇÕES CLÍNICA E ACHADOS RADIOLÓGICOS.....	107
<i>Bianca Oriá Almada de Aquino, Juliana Uchoa Cavalcanti, Rafaelo Brandão Melo, Lígia Cunha Bezerra de Queiroz Siqueira</i>	
12. DELIRIUM NO PACIENTE INTERNADO	125
<i>Diego Leonardo Menezes Maia, Davi Hedder Sousa Gomes, Jannaina de Freitas Jorge</i>	
13. DIARREIA NO DOENTE CRÍTICO	133
<i>Bruna de Araújo Guimarães, Débora Raquel Bezerra Bonfim, Luciana Cidrão Frota</i>	
14. DOACS COMO PREVENÇÃO PARA TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS.	139
<i>Ismael Nobre de Sena Silva, Paula Séphora Galvão Araújo, Mário Vilány G. B. Oliveira</i>	
15. DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA.....	145
<i>Rafael Diogo Carneiro de Araújo, Giovanna Mendes Pessoa, Marcelo Cidrão Frota</i>	
16. DOENÇAS COM INTERAÇÃO CORAÇÃO E FÍGADO.....	151
<i>Carol Anne da Silva Fernandes, Ariany Cláudio Lima Mota, Marcelo Cidrão Frota</i>	
17. EFEITOS ADVERSOS DURANTE A PERI-INTUBAÇÃO	159
<i>Lucas Dourado Mapurunga Pereira, Danielle Oliveira Costa de Souza, Mauro Henrique Nascimento Ramalho Filho</i>	
18. ENCEFALOPATIA HEPÁTICA.....	165
<i>Felipe Mota Amorim, Maria Tereza Linhares Cardoso, Marcelo Cidrão Frota</i>	

19.	ESPONDILARTRITES AXIAIS	173
	<i>Bruna de Araújo Guimarães, Pedro Henrique Oliveira Bastos, Leandro Lara do Prado</i>	
20.	GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA.....	179
	<i>Antonio Igor Taumaturgo Dias Soares, Amanda Kubrusly de Miranda Sá, Flávio Bezerra de Araújo</i>	
21.	HIPONATREMIA.....	187
	<i>Luis Fernando Falcão de Castro Meireles, Gabrielle Monte Studart, Guilherme de Abreu Pereira</i>	
22.	LESÃO RENAL ASSOCIADA AO CONTRASTE	193
	<i>Louise Cavalcanti Salles, Beatrice Araújo Duarte e José Narciso Júnior</i>	
23.	MANEJO DA TERAPIA ANTITROMBÓTICA APÓS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS	199
	<i>Mayra Diógenes Braga Lima, Sarah Costa Alencar, Mateus Paiva Marques Feitosa</i>	
24.	MANEJO TERAPÊUTICO DA MIGRÃNEA.....	209
	<i>Thais de Brito Rocha, Isabella Araújo Duarte, Ítalo Criszóstomo Lima</i>	
25.	MARCADORES SÉRICOS E O CÁLCULO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL.....	215
	<i>Mayra Diógenes Braga Lima, Manuela Roque Alves, Flávio Bezerra de Araújo</i>	
26.	MÉTODOS DE IMAGEM NO MIELOMA MÚLTIPLO	221
	<i>Carlos Einardy Teixeira Lima Filho, João Victor Duarte, Élide Dantas Belarmino</i>	
27.	MIELOMA MÚLTIPLO.....	229
	<i>Viviane Maria Sydrão Peixoto, Johnny do Nascimento Brito, Mário Vilâny Gomes Bonfim Oliveira.</i>	
28.	NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR DROGAS	235
	<i>João Henrique de Souza Angelotto, Gabriel Bezerra Castaldelli, José Narciso Júnior</i>	
29.	NEUTROPENIA FEBRIL	241
	<i>Thais Ribeiro Maia, Louise Cavalcanti Salles, Raquel Lima Sampaio</i>	
30.	NUTRIÇÃO NO DOENTE CRÍTICO	247
	<i>Louise Cavalcanti Salles, José Eduardo Carvalho Saraiva, Mauro Henrique Nascimento Ramalho Filho</i>	
31.	OSTEOPOROSE INDUZIDA POR GLICOCORTICÓIDES.....	253
	<i>Iohana Melo Teixeira, Lia Poti Gomes Cordeiro, Dennise de Oliveira Nogueira Farias</i>	
32.	OXIGENOTERAPIA NA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE.....	261
	<i>Mateus Lacerda Lima, Pablo Antero Gomes de Matos, Mauro Henrique Nascimento Ramalho Filho</i>	
33.	POLUIÇÃO E OS IMPACTOS NA SAÚDE	267
	<i>Carol Anne da Silva Fernandes, Ivna Maria de Oliveira Morais, Maria Lúcia Bueno Garcia</i>	
34.	RASTREAMENTO E TRATAMENTO DE TRANSTORNOS RELACIONADOS AO ÁLCOOL.....	273
	<i>Pedro Barroso Girão, Jurandir Mota Picanço, Alexandre Menezes Sampaio</i>	
35.	SARCOIDOSE.....	279
	<i>Marcos Paulo Ildefonso, Ana Letícia Sousa de Oliveira, Mauro Henrique Nascimento Ramalho Filho</i>	
36.	SÍNDROME DA ANTIDIURESE INAPROPRIADA (SIAD)	287
	<i>Douglas de Sousa Sobral, João Pedro Benati, Viviany Pontes de Oliveira</i>	
37.	TERAPIA ANTITROMBÓTICA PÓS SÍNDROME CORONARIANA AGUDA EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL	293
	<i>Pedro Barroso Girão, Maria Fernanda Lucena Karbage, Vitor Maia Teles Ruffini</i>	

38.	TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	299
	<i>Ângelo Marcelo Silva Chagas, Murilo Melo Chaves Filho, Jaelson Felipe Dos Santos</i>	
39.	TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA.....	305
	<i>Sérgio Saldanha Freire Simões, Uana Tássia Lucas Machado, Fernando Lima Lopes Filho</i>	
40.	TROMBOSE ESPLÂNCNICA.....	313
	<i>Daniel Bentemuller Tigre, Gabriel Oliveira Cavalcante, João Paulo Cândido Barbosa</i>	
41.	TROMBOSE VENOSA CEREBRAL.....	319
	<i>Rodrigo Mont'Alverne Guimarães, Lívia Fontelles Brasil, Jaelson Felipe dos Santos</i>	
42.	USO DA BUDESONIDA + FORMOTEROL NO TRATAMENTO DA ASMA.....	325
	<i>João Henrique de Souza Angelotto, Raissa Maria Saraiva Leão Câmara Teles, Joanne Alves Moreira</i>	
43.	USO DA COLCHICINA EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA CRÔNICA.....	331
	<i>Ana Carolina Brito de Alcantara, Marianne Mendes Pinto, Carlos José Mota de Lima</i>	
44.	USO DE INIBIDORES DA SGLT2 NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA.....	337
	<i>Láís Chaves Maia, Tainá Duarte Holanda, Rodrigo Alves de Souza Galvão</i>	

AAS NO PERIOPERATÓRIO DE CIRURGIAS NÃO CARDÍACAS

Ângelo Marcelo Silva Chagas, Beatris Rabelo Maia, Gerhard da Paz Lauterbach

INTRODUÇÃO

O uso da aspirina na prevenção secundária de doenças cardiovasculares (DCV) em pacientes com doença aterosclerótica se encontra bem estabelecido. Se beneficiam do uso do antiagregante plaquetário indivíduos com histórico de síndrome coronariana aguda, infarto do miocárdio, angina instável, acidente vascular cerebral isquêmico agudo, doença cardíaca isquêmica estável e pacientes submetidos a implantação de stent na coronária, além de portadores de doença arterial periférica significativa.

A estimativa de frequência de uso de AAS é muito difícil por ser uma medicação de baixo custo e fácil acesso, sem necessidade de receituário médico. Estudos com populações selecionadas de hospitais e ambulatórios privados dos EUA demonstraram uma prevalência de 5 % em adultos com doença cardiovascular [1].

No Brasil poucos estudos foram realizados para avaliar a quantidade de pessoas que fazem uso de aspirina. Um estudo multicêntrico regional realizado em 2005 no Sul do Brasil que incluiu 3 centros de endocrinologia localizados em hospitais gerais do Estado do Rio Grande do Sul, avaliou 636 pacientes ambulatoriais, diabéticos, maiores de 40 anos com e sem DCV prévia e evidenciou que somente 27,5% dos pacientes faziam uso dessa medicação [2]. Entretanto, apesar de seu papel claro na prevenção secundária de eventos cardiovasculares, o AAS não deve ser usado de rotina na prevenção primária. Em situações excepcionais, os fatores a serem considerados na decisão sobre seu uso para prevenção primária incluem o risco do indivíduo para eventos cerebrovasculares, câncer colorretal, risco de sangramento ou mortalidade [3]. Até 5% de todos os pacientes cirúrgicos com mais de 45 anos apresentam um evento cardiovascular importante dentro de 30 dias após a cirurgia, sendo que o infarto do miocárdio (IM) é a causa mais comum de mortalidade perioperatória [1].

Nesse contexto, com o intuito de reduzir eventos cardiovasculares, o uso de ácido acetilsalicílico teria o papel de impedir a formação de trombos por meio da inibição irreversível da ciclo-oxigenase-1 (COX-1), resultando no bloqueio da conversão do ácido araquidônico em tromboxano, ocasionando a inibição da via de ativação e agregação das plaquetas. O evento cirúrgico, em teoria, proporciona a ativação plaquetária e aumenta o risco de formação de trombos e, conseqüentemente, eventos cardiovasculares.

No entanto, há estudos que sugerem que o uso perioperatório de AAS por pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas com alto risco cardiovascular,

além de não reduzir eventos isquêmicos, acarretam um maior risco de eventos hemorrágicos podendo, inclusive, desencadear infarto do miocárdio por desequilíbrio na oferta e demanda de oxigênio. Assim, o sangramento poderia agir como um fator precipitante de isquemia [4]. Vale ressaltar que o risco de eventos hemorrágicos tem relação direta com a extensão da lesão tecidual e com o envolvimento vascular.

Diante das controvérsias da literatura sobre o uso do AAS no perioperatório, nosso objetivo seria discutir o uso da aspirina no perioperatório, com ênfase no estudo Avaliação Isquêmica Perioperatória 2 (POISE-2).

CASO CLÍNICO

Paciente 70 anos, feminina, portadora de Hipertensão Arterial Sistêmica, sem outras comorbidades. Será submetida a uma colecistectomia aberta eletiva. Medicações em uso contínuo: Losartana 50mg ao dia, AAS 100mg ao dia. Sem internações anteriores.

Sinais vitais à admissão: FC 70 bpm, FR 20 irpm, PA 110 x 80 mmHg, Oximetria em Ar Ambiente 98%. Exame físico: Estado geral bom, consciente, orientada, acianótica, anictérica e normocorada. Exame físico cardiológico: Pulso arterial regular, amplitude normal, ausculta cardíaca com bulhas cardíacas normofonéticas, ritmo em 2T, ausência de sopro carotídeo. Ausculta respiratória sem alteração. Exames complementares Na 145, K 3.5, Mg 1.9, Hb 12, Ht 35%, Cr 2,1; Ur 50, Radiografia de tórax com área cardíaca normal, eletrocardiograma com ritmo sinusal, sem sobrecarga ventricular, ecocardiograma transtorácico com câmaras cardíacas de dimensões normais e fração de ejeção de 60%. Quais as recomendações para manejo no perioperatório?

DISCUSSÃO

Em uma revisão sistemática e metanálise de estudos controlados randomizados publicada em 2017 pela *Internacional Journal of Cardiology* sobre o uso da aspirina no perioperatório de cirurgias não cardíacas, foram analisados 7 ensaios clínicos compreendendo 28.302 pacientes. Os pacientes foram divididos em uso e não uso de aspirina. Os seguintes desfechos foram analisados: mortalidade por todas as causas (3,7% vs. 3,8%; odds ratio (OR) 0,97, IC 0,86-1,10), mortalidade cardiovascular (2,0% vs. 2,1%, OR 0,92; IC 0,78-1,09) e não foi visto diferença nos grupos aspirina versus não aspirina. Na descrição dos eventos isquêmicos arteriais, incluindo infarto do miocárdio, os resultados foram muito semelhantes: 2,5% (Aspirina) vs. 2,5% (Não Aspirina). Já em relação ao desfecho sangramento maior perioperatório foi significativamente mais frequente nos grupos de aspirina (4,4% vs. 3,7%; OR 1,18, IC 1,05-1,33, p=0,007).

A aspirina permaneceu neutra em relação à sobrevida global, mortalidade cardiovascular e eventos isquêmicos. Reduziu eventos tromboembólicos às custas de sangramentos maiores perioperatórios [5].

Em 2011 foi publicado o estudo STRATAGEM [6], que comparou o efeito da manutenção ou interrupção da aspirina em cirurgias não cardíacas quanto ao risco de eventos trombóticos e hemorrágicos. As cirurgias mais comuns realizadas foram: ortopédicas, abdominais e urológicas. Ao todo, foram randomizados 291 pacientes para cirurgias não cardíacas de riscos intermediário ou alto: 145 pacientes para o grupo aspirina e 146 para o grupo placebo, iniciados 10 dias antes da cirurgia. Estudo analisou como desfecho primário eventos adversos trombóticos e hemorragias maiores nos primeiros 30 dias de pós-operatório. Nenhuma diferença estatística significativa foi observada quanto a ocorrência entre grupos controle e placebo [6].

O estudo POISE-2 [3], publicado em 2014, trata-se de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e placebo controlado com 10.010 pacientes com risco de complicações vasculares, que iriam ser submetidos a uma cirurgia não cardíaca e receberiam aspirina ou placebo. Os pacientes do grupo aspirina foram estratificados da seguinte forma: não tomavam aspirina previamente (grupo iniciação) ou já estavam em uso de aspirina (grupo continuação). Estes últimos foram obrigados a parar a medicação pelo menos 3 dias antes da cirurgia. Os pacientes que não faziam uso de aspirina previamente, passaram a utilizar aspirina ou placebo antes da cirurgia (200 mg) e continuaram diariamente (100mg) por 30 dias após o procedimento cirúrgico. Os pacientes que já faziam uso prévio iniciaram 200mg de aspirina ou placebo imediatamente antes da cirurgia e continuaram tomando essa dose por mais 7 dias, em seguida voltaram o uso habitual. O desfecho primário do estudo foi um desfecho combinado de morte e infarto agudo do miocárdio. Já como desfecho de segurança foi analisado o risco de sangramentos ameaçadores da vida. Ao final do estudo, o grupo que recebeu aspirina não apresentou redução significativa do desfecho primário (7,0% versus 7,1%, HR 0,99; IC 95% 0,86-1,15), mas aumentou o risco de hemorragia importante (4,6% versus 3,8%, HR 1,23; IC 95% 1,01-1,49).

Em pacientes previamente submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP), existe o risco teórico de trombose de stent e, de forma geral, existe a orientação de manter o uso da aspirina no perioperatório. Tal orientação é especialmente importante no primeiro ano após o implante de stents farmacológicos, ou dentro dos primeiros 3 meses do implante de stents metálicos.

Foi realizado um estudo transversal de 2017 num único centro da Alemanha, para avaliar a interrupção de uso de aspirina no perioperatório em

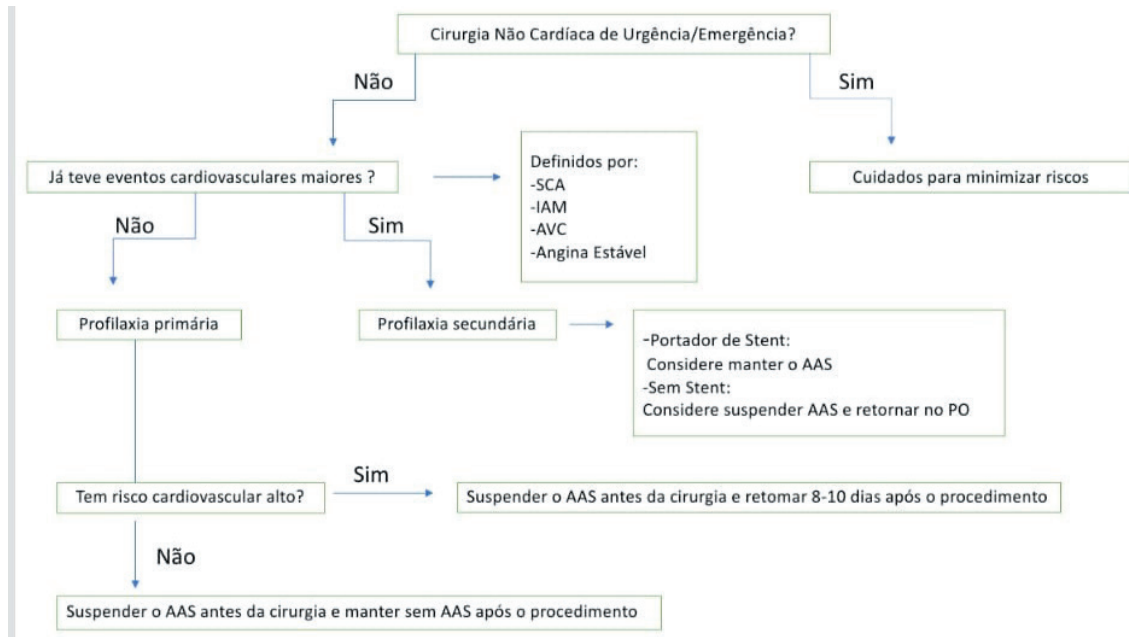
pacientes que faziam uso por longo tempo. O objetivo principal do estudo foi identificar os fatores associados à decisão de interromper o tratamento. Foi coletado um questionário aplicado em 605 pacientes, sendo 203 indivíduos com ICP. Deste estudo 46,8% dos pacientes interromperam o uso da aspirina antes da cirurgia revelando uma discordância entre as recomendações das diretrizes e a prática clínica diária [7]. Um estudo transversal brasileiro publicado em 2018 avaliou o manejo inadequado de antiagregantes plaquetários em pacientes que iriam submeter a cirurgias não-cardíacas. Neste estudo foi verificadas condutas discordantes das recomendações das diretrizes em 80,75% da amostra selecionada [8].

FECHAMENTO CASO CLÍNICO

Para análise do risco cardiovascular em pacientes que serão submetidos a cirurgia não cardíaca deve ser levado em conta o tipo de cirurgia e as características do paciente. Foi utilizado o Índice de Risco Cardíaco Lee Revisado [9] no qual os pacientes são divididos em 4 classes de risco, composta de 6 preditores independentes de complicações: Tipo de procedimento (cirurgias intraperitoneais, intratorácicas ou vasculares supra inguinais pontuam), história de doença arterial coronariana, história de insuficiência cardíaca, história de doença cerebrovascular, diabetes com necessidade de insulino-terapia, creatinina pré-operatória maior que 2mg/dL. De acordo com o número de preditores, estima-se o risco de eventos cardiovasculares importantes (morte cardíaca, infarto do miocárdio não fatal, parada cardíaca não fatal): sem fatores predisponentes (risco 0,4% IC 95% 0,1-0,8), 1 fator predisponente (risco 1% IC 95% 0,5-1,4), 2 fatores predisponentes (risco 2,4% IC 95% 1,3-3,5), 3 ou mais fatores predisponentes (risco 5,4% IC 2,8-7,9) [9].

No caso clínico em discussão, a paciente apresentou 2 fatores predisponentes (cirurgia intraperitoneal, creatinina >2,0), acarretando um risco de complicação cardíaca no procedimento de 2,4%. Faz uso de aspirina, porém nunca teve eventos cardiovasculares prévios ou evidência de aterosclerose manifesta, ou seja, faz uso para prevenção primária de eventos cardiovasculares. Dessa forma, mesmo fora do contexto perioperatório, não haveria indicação formal da medicação. Juntando as informações trazidas pelo estudo POISE-2, que descreve o risco de sangramento importante em pacientes que fazem uso de aspirina no perioperatório de cirurgias não cardíacas, deve-se suspender a medicação 5-7 dias antes do procedimento, retomando-a normalmente no pós-operatório.

QUADRO RESUMO



Autoria: RAMALHO, EO; CHAGAS, Â. M. S; LAUTERBACH, G. P. 2022.

TAKE HOME MESSAGE

Cerca de 4% da população mundial é submetida a procedimentos cirúrgicos anualmente, sendo que muitos desses pacientes fazem uso crônico de aspirina. Os procedimentos cirúrgicos têm risco de complicações, sendo os principais eventos cardiovasculares. Desse modo, no intuito de reduzir esses eventos adversos no perioperatório, foram realizados estudos para saber a segurança e eficácia desta medicação neste período.

A suspensão do AAS antes de cirurgias não cardíacas se mostrou segura no estudo POISE-2, e não se associou a aumento de risco de eventos cardiovasculares pós operatórios. Por outro lado, os pacientes que fizeram uso da medicação tiveram maior risco de sangramentos importantes com a cirurgia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gerstein N S, Albrechtsen C L, MERCADO N et al. Comprehensive Update on Aspirin Management During Noncardiac Surgery. **Cardiovascular Pathophysiology and Outcomes: Narrative Review Article**, [s. l.], v. 131, n. 4, 10/2020. DOI 10.1213
2. Leitão C B, KRAHE A L, NABINGER G B, et al. **Aspirin Therapy is Still Underutilized Among Patients With Type 2 Diabetes**, Arquivo Brasileiro de Endocrinologia vol 50 n°6 2006; 50/6:1014-1019
3. Goff D C Jr, Lloyd-Jones D M, Bennett G, et al. **guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of American College**

- of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.** Circulação 2014; 129:S49
4. Devereaux P.J, Mrkobrada M, Sessler D I, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. **The New England Journal Of Medicine** 2014;370:1494-503. DOI: 10.1056/NEJMoa1401105 .
 5. Wolff G, Navarase E P, Brockmeyer M, et al. **Perioperative aspirin therapy in non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** Internacional Journal of Cardiology 2017 Elsevier 0167-5273/https://doi.org/10.1016/j-ijcard.2017.12.088
 6. Mantz J, Samana C M, Tubach F, et al. **Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on trombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo- controlled, STRATAGEM trial,** British Journal of Anesthesia, 27 de agosto de 2011, doi: 10.1093/bja/aer274
 7. Plumer L, Seiffert M, Punke M A et al, **Aspirin before elective surgery- Stop or continue** A single-center cross-sectional study. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 473–80.DOI: 10.3238/arztebl.2017.0473
 8. Borges J D M B, Almeida P A, Nascimento M M G, et al. **Factors Associated with Inadequate Management of Antiplatelet Agents in Perioperative Period of Non-Cardiac Surgeries.** Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2018. DOI: 10.5935/ABC.20180162
 9. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. **Derivação e validação prospectiva de um índice simples para predição de risco cardíaco de cirurgias não cardíacas de grande porte.** Circulação 1999; DOI 100:1043
 10. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, et al. **Eventos cardíacos perioperatórios em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca: uma revisão da magnitude do problema, a fisiopatologia dos eventos e métodos para estimar e comunicar o risco.** CMAJ 2005; DOI 173:627

ABORDAGEM DA CRISE CONVULSIVA

Lais Chaves Maia, Micael Porto Portela Lima, Tiago Pinho Feijó

INTRODUÇÃO

Do inglês, seizure, que deriva do latim *sacire* (“tomar posse de”), as convulsões e episódios epiléticos carregam na sua própria nomenclatura a manifestação estigmatizada de uma clínica há muito descrita em textos históricos. Da primeira crise convulsiva relatada na Grécia às crises de Van Gogh, a discriminação e associações com falsas crenças e misticismos geram um fardo ainda maior para quem apresenta tais episódios, dificultando a ação médica quando o tratamento é ainda associado com paliativos culturais. Portanto, urge uma necessidade de entender as causas da epilepsia, a sua abordagem e o seu tratamento [1,2].

Epilepsia é diagnosticada pela ILAE (*International League Against Epilepsy*) como sendo a apresentação de pelo menos duas crises convulsivas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com um intervalo superior a 24 horas. Tais convulsões ocorrem pela hiperatividade neuronal e circuitos cerebrais levando a descargas elétricas excessivas e sincrônicas. Se uma crise convulsiva surge em decorrência de causas agudas como traumatismo cranioencefálico, alteração hidroeletrólítica ou doença concomitante, não é classificada como epilepsia, mas sim como **crise convulsiva provocada** [3,4].

O fenômeno epilético pode ser originado num ponto de um ou ambos os hemisférios cerebrais (crises focais), ou ter origem em uma parte que abrange os dois hemisférios do cérebro (crises generalizadas). As crises focais iniciam em um foco com as descargas neuronais excessivas e podem partir para ambos os hemisférios, evoluindo para crises generalizadas [8].

De acordo com a classificação da ILAE, em 2017, há seis grupos etiológicos para as epilepsias: genético, estrutural, infeccioso, metabólico, imune e desconhecido - sendo de 35 a 55% das etiologias permanecendo desconhecidas.

Genético: quando a epilepsia é resultado direto de uma mutação genética definida ou presumida (ex: canalopatias, deficiência GLUT1).

Estrutural: se refere a anormalidades visíveis em estudos de neuroimagem.

Infeccioso: no qual o processo infeccioso resulta em epilepsia e não em crises provocadas na condição de infecção aguda como meningite e encefalite.

Metabólico: quando a epilepsia é o resultado direto de um distúrbio metabólico conhecido ou presumido (ex: esclerose tuberosa). Causas metabólicas se referem a manifestações ou alterações bioquímicas como erros inatos do

metabolismo.

Imune: quando há evidência de uma inflamação imunomediada no sistema nervoso central e causa desconhecida quando a etiologia não foi definida.

Idiopáticas (ou criptogênicas): responsável por 2/3 das primeiras convulsões na população geral. O risco de recorrência nos próximos 5 anos é de aproximadamente 35% depois da primeira convulsão não provocada. Uma segunda convulsão aumenta o risco de recorrência para 75%. Genes implicados envolvem as subunidades dos canais de cálcio e NAD mitocondrial dependente de enzima málica [8].

Cerca de 30% dos portadores de epilepsia, mesmo com a definição da causa estabelecida, não obtêm um controle adequado das crises com a terapia farmacológica disponível, apresentando epilepsia refratária, podendo precisar tomar medicação por toda a vida, ao invés de somente no período de tratamento (geralmente de 5 a 10 anos). A falta de controle das crises epiléticas pode trazer aos pacientes, prejuízos cognitivos, motores, psicológicos e sociais [8].

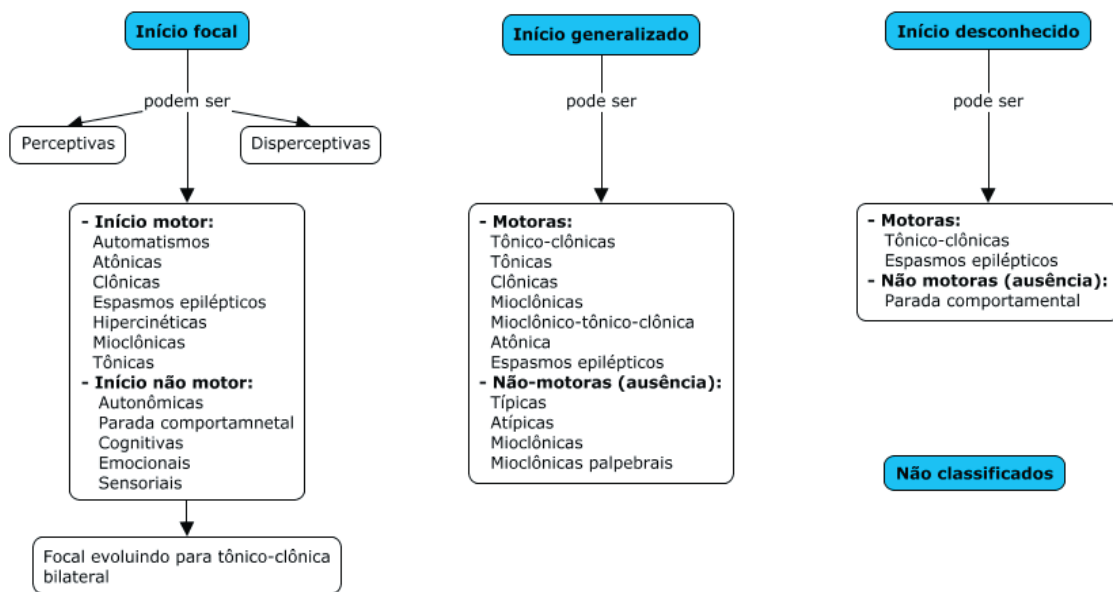


Figura 1: Classificação dos tipos de crises convulsivas. (Fonte: ILAE. Figura criada pelos autores)

CASO CLÍNICO

Paciente admitido convulsionando no pronto-socorro e apresenta perda de consciência, cianose, com espasmos musculares e hiperpirexia. Após diferenciação com síncope, foi confirmada crise convulsiva. Havendo resistência medicamentosa a combinação de drogas antiepiléticas, foi sedado para investigação da causa epilética.

Abordagem inicial:

Primeiros 5 minutos: A (via aérea), B (ventilação) e C (circulação)

Drogas abortivas: Lorazepam IV (por não ter disponível no Brasil, se usa Midazolam 10mg IM sem diminuição da eficácia do tratamento), Diazepam IV (uso em até 3x) (IM não funciona por alto perfil lipídico de lenta absorção. Caso não haja acesso IV, se usa a via retal).

Crise refratária: Fenitoína 15-20 mg/ Kg (não trata a crise epilética, mas previne sua recorrência), podendo ser repetida.

Continua a refratariedade (ENLS recomenda abordagem agressiva): intubação orotraqueal com sedação de meta RASS \leq 5 (sem resposta aos estímulos verbais ou exame físico: coma) antes do bloqueio adrenomuscular. Sequência feita para cessação da hiperpirexia (causa principal de danos neurais) e investigação do motivo da convulsão [2,5].

DISCUSSÃO

Aproximadamente 10% da população terá uma crise convulsiva, porém, menos de 50% desses pacientes apresentaram recorrência da crise. Portanto, é necessário avaliar o risco de recorrência das crises para determinar o uso de medicações antiepiléticas [2].

Crises provocadas → Não conferem alto risco para convulsões não provocadas subsequentemente. Podem recorrer na recorrência do fator causal (AVC, trauma, etc).

Crises não provocadas → 35% irão recorrer após 1º crise e 75% após 2º. Primeira crise durante o sono apresenta risco aumentado de recorrência.

Várias convulsões em um determinado período de 24h não aumentam o risco de recorrência e a duração da crise não influencia na recorrência (crises em geral duram 2 minutos, mas podem chegar de 15 a 55 minutos). Além disso, foi constatado que a doença cerebrovascular é a causa de crise mais comum em idosos [8].

Fatores De Risco Para Recorrência

São fatores de risco: convulsão remota sintomática, EEG epileptiforme, convulsões noturnas e anormalidades de imagem cerebral significativa (como esclerose mesial do lobo temporal, hamartoma hipotalâmico com crises gelásticas, epilepsia com hemiconvulsão e hemiplegia e a 'síndrome' de Rasmussen).

Como já citado, 30% dos pacientes não apresentam auras antes das convulsões, o que aumenta os riscos de acidentes por não haver um "preparo". Porém, um dispositivo chamado Embrace foi recentemente aprovado pela FDA como ajuda nesse processo. O *smartwatch* usa inteligência artificial para detectar

convulsões generalizadas tônico-clônicas e avisa aos parentes do usuário quando tais episódios ocorrem, além de gravar dados que podem ser utilizados pelos profissionais de saúde [5].

Danos Corticais

Uma questão recentemente investigada é se a epilepsia é uma doença neurodegenerativa progressiva.

Figure 1. Progressive Epilepsy-Associated Cortical Thinning Compared With Thinning Associated With Normal Aging

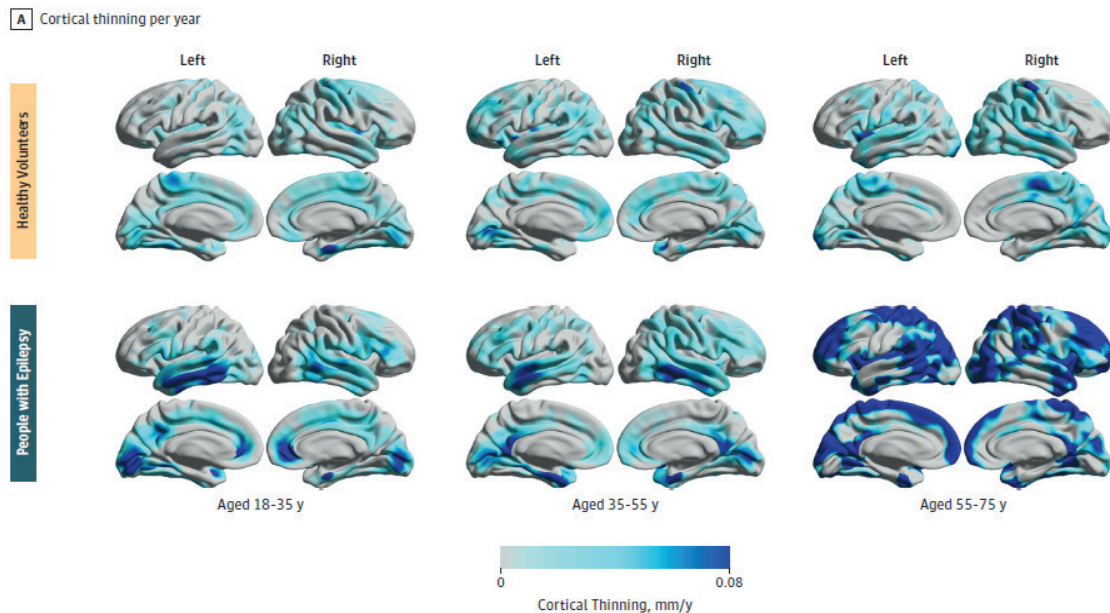


Figura 2: Atrofia cortical progressiva associada à epilepsia

Autoria: GALOVIC, 2019.

Foi identificado afinamento progressivo significativo e fora dos efeitos normais do envelhecimento, que envolve principalmente os lobos temporais bilaterais, córtex parietal medial e occipital e os giros pericentrais e operculares. Além disso, foi demonstrado uma maior rapidez na neurodegeneração progressiva nos 5 anos posteriores ao início da primeira convulsão em comparação com os anos subsequentes (>5 anos).

O uso de anticonvulsivantes não tem efeito na atrofia cerebral progressiva, pois tal degeneração não é afetada pela frequência das convulsões.

A evidência de neurodegeneração progressiva na epilepsia resistente a medicamentos daria suporte a intervenções cirúrgicas precoces, com um incentivo para reduzir o atraso médio de 18 a 23 anos entre o início das convulsões e o encaminhamento para cirurgia e estimular ainda mais a busca por terapias modificadoras da doença [6,7].

Fatores Genéticos

Diversas variantes patogênicas têm demonstrado influência nos mecanismos epiléticos, apesar de haver uma difícil identificação em sequenciamentos genéticos convencionais em problemas como expansões repetidas e cromossomos anéis.

Para a maioria das epilepsias não causadas por mutação em apenas um gene, o risco relativo para parentes de primeiro grau é de 6-8 vezes maior para epilepsias generalizadas e 2-3 vezes maior para epilepsia focal [3].

Fatores Ambientais (DIETA)

A dieta cetogênica consiste no aumento de consumo de gorduras e diminuição do consumo de carboidratos, favorecendo o processo de gliconeogênese. Tal mudança alimentar mostrou alterar em apenas 4 dias a microbiota intestinal, aumentando bactérias intestinais como *Akkermansia muciniphila* e *Parabacteroides*, as quais, após evidência de análise metabolômica, propiciam aumento do GABA (principal neurotransmissor inibitório) no hipocampo, comprovando a função protetora dessas bactérias ao estimular a neuromodulação do GABA sobre os neurônios liberadores de glutamato, diminuindo a estimulação dos receptores de glutamato (proteína G) que são demasiadamente expressados na epilepsia [7].

Logo, a mudança na microbiota intestinal foi a responsável pelo fator protetivo contra convulsões, ao invés da diminuição dos carboidratos e do aumento de gorduras, indicando uma nova janela de tratamento para melhora de crises refratárias.

Outro fator protetor relacionado com convulsão e alimentação é o uso de coentro. A erva já era usada milenarmente para tratamento da epilepsia, recentemente sendo identificada como ativador neuronal da subfamília Q dos canais de potássio, diminuindo a excitabilidade neuronal ao promover o seu influxo [9,10].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

Para a investigação da etiologia, foi feito o exame FDG PET-CT, identificando o foco epilético localizado unilateralmente no lobo temporal.

Foi diagnosticada a síndrome de epilepsia do lobo temporal mesial, cuja principal característica é a refratariedade aos medicamentos e automatismos comportamentais complexos, sendo bem responsiva à intervenção cirúrgica (amigdalohipocampectomia seletiva).

TAKE HOME MESSAGE

Como visto, a epilepsia tem incidência secular e tem causas até hoje desconhecidas. Danos corticais micro (neurodegeneração) e macroscópicos (traumatismos) se apresentam comuns no contexto clínico, o que urge uma ação rápida tanto abortiva quanto preventiva às recorrências (medicações e/ ou cirurgia).

Portanto, é de extrema importância a adesão do paciente ao tratamento, visto os altos índices de recorrência e o fato de que a não continuidade deste, resulta em refratariedade e possível não resposta ao período estipulado de tratamento, sendo necessárias medicações pelo resto da vida e ainda com risco de recorrência.

Além disso, o tratamento da epilepsia não demonstra ser multifatorial, porém, há constantes pesquisas e inovações que propõem a melhora de vida dos pacientes e a resposta deles ao tratamento, sendo responsabilidade do médico uma busca ativa para determinar a melhor abordagem em cada caso.

QUADRO RESUMO

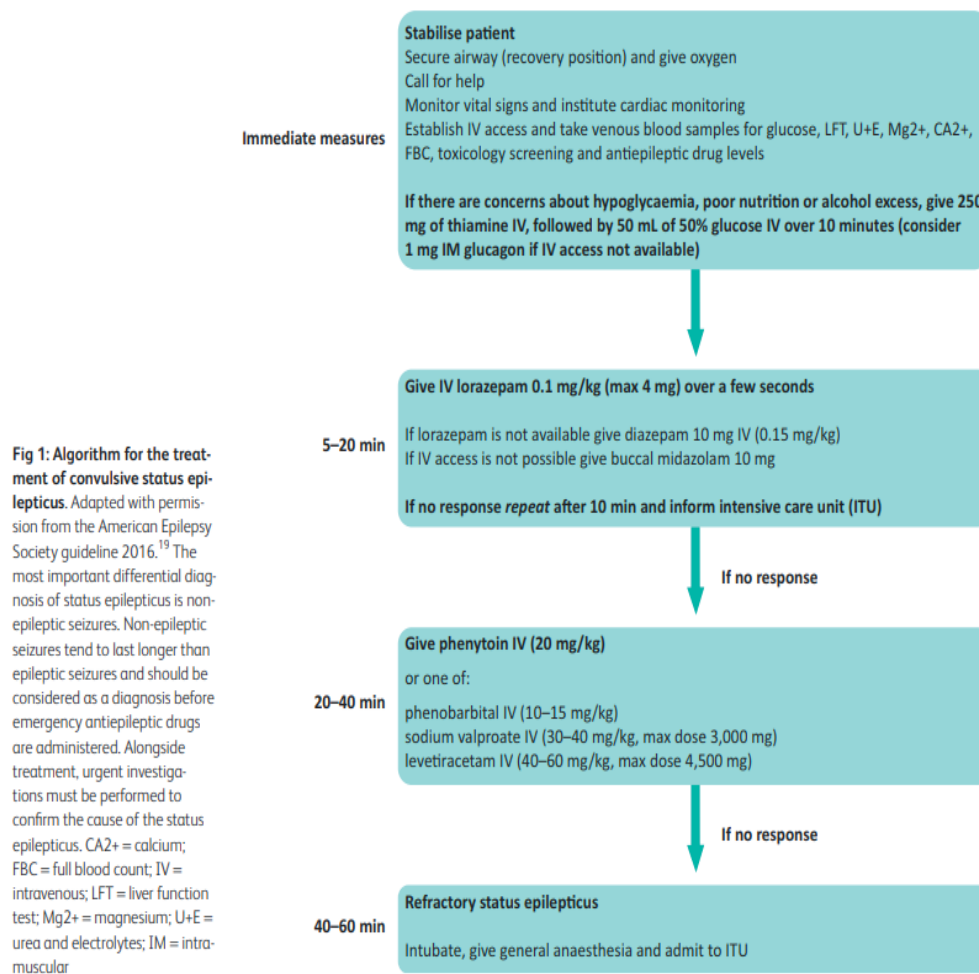


Figura 3: Algoritmo para o tratamento de convulsões

Autoria: GALIZIA; FAULKNER, 2018.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMOLEKUN, BOLA. Transtornos convulsivos. **Manual MDS**, 2020. Disponível em: https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-neurol%C3%B3gicos/transtornos-convulsivos/transtornos-convulsivos#v1037572_pt>. Acesso em: 19/02/2022
2. BERGEY, G. K. Management of a First Seizure. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, v. 22, n. 1 Epilepsy, p. 38–50, 2016
3. ELLIS, C. A.; PETROVSKI, S.; BERKOVIC, S. F. Epilepsy genetics: clinical impacts and biological insights. **The Lancet. Neurology**, v. 19, n. 1, p. 93–100, 2020
4. FISHER, R. S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522–530, 2017
5. GALIZIA, E. C; FAULKNER, H. J. Seizures and epilepsy in the acute medical setting: presentation and management. **Clinical medicine (London, England)**, v. 18, n. 5, p. 409–413, 2018
6. GALOVIC, M. et al. Progressive Cortical Thinning in Patients With Focal Epilepsy. **JAMA Neurology**, v. 76, n. 10, p. 1230–1239, 2019.
- MATUSHITA, C. PET-CT Neurológico. In: PEREIRA, G. **Neuroanatomia Clínica e Funcional**. 4 Ed; Elsevier Editora Ltda: 2017. p. 710-730
7. OLSON, C. A. et al. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. **Cell**, v. 173, n. 7, p. 1728- 1741.e13, 2018
8. SIMON, R. P; GREENBERG, D. A; AMINOFF, M. J. **Clinical Neurology**, 10. ed. EUA: McGrawHill: 2018. p. 353-377.
- SILBERGLEIT, R. et al. Intramuscular versus Intravenous Therapy for Prehospital Status Epilepticus. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 7, p. 591–600, 2012
9. VOELKER, R. Smart Watch Detects Seizures. **JAMA**, v. 319, n. 11, p. 1086, 2018
10. VOELKER, R. How Certain Foods Affect Cognition, Seizures, and Cardiometabolic. Disease: Food for Thought. **JAMA**, v. 322, n. 18, p. 1753 - 1754, 2019

ABORDAGEM DO HIPOGONADISMO

Lucas Mota Amorim, Fernando Victor Chaves Nunes Madruga, Eduardo de Paula Miranda

INTRODUÇÃO

No avanço da idade ocorre uma queda gradual nas concentrações de testosterona, a qual se expressa principalmente por uma disfunção sexual. Tal evento tem início após os 40 anos de idade e progride lentamente, mas pode ser potencializado devido a diferentes fatores, como Índice de Massa Corporal (IMC), ganho de peso, doenças, medicamentos e fatores genéticos [3,4,6].

Além da idade, existem diversas outras causas de hipogonadismo no homem, como orquite, varicocele, torção testicular, trauma, criptorquidia, síndrome de Klinefelter, doenças crônicas sistêmicas, excesso de glicocorticoide, drogas, álcool, síndrome de Kallmann, tumores cerebrais, trauma cerebral, obesidade, doenças agudas ou críticas, HIV/AIDS, síndrome da insensibilidade androgênica, dentre outras. Com isso, a doença pode ter início em outras fases da vida, manifestando-se com sinais e sintomas variados. Ademais, dependendo do local que é afetado por essas diferentes etiologias, podemos definir o hipogonadismo em primário, secundário ou combinado. [1,3,4,5].

Os atuais exames direcionados para o diagnóstico de hipogonadismo verificam a diminuição da função testicular - mediante análise das duas principais funções do testículo, a produção de esperma (espermograma) e a produção de testosterona (concentração sérica de testosterona) - e o local de origem da doença, por meio da pesquisa da função do hipotálamo e da hipófise (concentrações séricas de hormônio luteinizante, LH, e de hormônio folículo estimulante, FSH) [4,5].

CASO CLÍNICO

A.B.G, sexo masculino, 60 anos, casado, dentista, nascido e procedente de Caucaia-CE, vem à consulta mencionando que há dois anos apresenta perda do desejo sexual e não mantém ereções com rigidez suficiente para a penetração vaginal. Está muito preocupado com a sua situação, achando que pode ter algum problema sério, pois mesmo após ter tomado, em várias oportunidades, medicamentos para ereção, não conseguiu resposta adequada para realizar o ato sexual. Diante disso, tem diminuído a frequência das relações sexuais, mas nos últimos meses, em função dos repetidos fracassos, alega não ter tentado mais. Sente-se cansado, com muito sono e acha que sua memória já não é tão boa como antes. Faz uso de Lisinopril 20mg/dia para hipertensão arterial e metformina 850mg/dia para controlar um pequeno aumento do nível de glicose detectado nos últimos exames.

Devido às queixas apresentadas, o médico solicitou alguns exames para

prosseguir a propedêutica. Retornou ao consultório com os resultados, que evidenciaram: Testosterona total: 170 nd/dl (valor de referência 280 a 800 ng/dl); SHBG: 42 nmol/L (valor de referência 11 a 80 nmol/L); LH: 3,20 (valor de referência 1,2 a 8,6 mil/ml); FSH: 3,80 (valor de referência 1,7 a 11,00 mIU/ml); TSH, 4,8 (valor de referência 0,3 a 5,5); T4 livre, 1,20 (valor de referência 0,8 a 1,8 ng/dL); Prolactina 12 ng/ml (valor de referência < 20 ng/ml).

Dessa forma, a principal hipótese aventada foi Hipogonadismo do homem adulto com disfunção erétil.

DISCUSSÃO

Epidemiologia

Alguns estudos estimam que até 25% dos homens que recebem terapia de testosterona não têm sua testosterona testada antes do início do tratamento. Dos homens tratados, aproximadamente 50% não tem seu nível verificado após o começo da terapia. Um terço dos homens em tratamento com testosterona não atendem aos critérios para serem diagnosticados com hipogonadismo. Com isso, pode-se observar na prática clínica que existem muitos pacientes utilizando este hormônio sem uma correta indicação [2].

Pesquisas sobre o uso de testosterona nos Estados Unidos encontram que homens entre 50 e 70 anos são os alvos mais frequentes da prescrição do andrógeno, sugerindo que grande proporção da terapia de testosterona está sendo prescrita para o declínio nos níveis de testosterona relacionado à idade. A presença de comorbidades, como obesidade, apneia obstrutiva do sono, depressão, diabetes, e o uso de antidepressivos ou glicocorticoides sistêmicos estão associados a uma maior probabilidade de prescrição de testosterona [2].

Quadro Clínico

A deficiência de androgênio tem a possibilidade de se manifestar em várias fases da vida, dentre elas a fase intrauterina, a fase inicial da vida, a fase pré-puberal e a fase pós-puberal. A deficiência de testosterona com início na gestação pode causar criptorquidismo e micropênis. Ademais, durante o terceiro trimestre de vida essa condição pode resultar em diferentes graus de genitália ambígua [3,4,5].

Adolescentes e adultos jovens que apresentam hipogonadismo pré-puberal não completam a puberdade, resultando em falha no desenvolvimento de características sexuais secundárias. Com isso, há uma falha no aumento peniano e escrotal; no desenvolvimento de pelos púbicos, faciais e corporais; no ganho de massa muscular; no aprofundamento da voz e na recessão temporal da linha do cabelo. Quando homens têm o começo do seu hipogonadismo antes da puberdade, desenvolvem um segmento inferior do corpo que é mais de 2 cm

mais longo que o segmento superior e uma envergadura que é mais de 5 cm mais longa que a altura (proporções eunucoides) [3,4,5].

A distribuição de pêlos também se modifica com o início da doença na fase pós-puberal, mas, diferentemente de como ocorre na fase pré-puberal, não se expressam pelos púbicos em disposição de escudo (pelos púbicos femininos) e, sim, diminuição dos pelos faciais e corporais. O hipogonadismo grave de longa duração pode estar associado à fácies hipogonadal clássica (palidez e rugas finas ao redor da boca e dos olhos), distribuição ginoide de gordura e ginecomastia [3,4,5].

Diagnóstico

Segundo a *American Urological Association* (AUA), o diagnóstico de deficiência de testosterona requer a dosagem dos níveis de testosterona, bem como de sinais e sintomas específicos, os quais podem ou não estar relacionados com a deficiência de androgênio. A diretriz dessa organização define o ponto de corte para níveis baixos de testosterona como sendo consistentemente <300 ng/dL em pelo menos duas medições de testosterona total sérica, as quais devem ser obtidas no início de diferentes manhãs e de preferência pelo mesmo laboratório (mesmo método/instrumentação) [2].

O rastreamento de hipogonadismo masculino na população em geral não é recomendado. Com isso, deve-se existir uma suspeita em torno do paciente para a busca da doença, dessa forma, homens que apresentem sinais e sintomas associados com deficiência de testosterona devem ser investigados. Contudo, na presença de condições em que há risco de baixos níveis de testosterona - como infertilidade, exposição à radiação testicular, exposição à quimioterapia, disfunção hipofisária, HIV/AIDS, diabetes, anemia inexplicável, perda de densidade óssea, uso crônico de corticosteroides e uso crônico de narcóticos - recomenda-se a dosagem de testosterona independentemente da presença dos sinais e sintomas de deficiência de androgênio [2,3].

Deve-se realizar uma anamnese nos pacientes com suspeita de hipogonadismo, verificando se há presença de sintomas como energia reduzida, diminuição da libido, dificuldade de ereção do pênis, irritabilidade, fadiga, alterações visuais (hemianopsia bitemporal), anosmia e sintomas depressivos. Além disso, achados no exame físico podem corroborar com a suspeita de hipogonadismo e deve-se avaliar o estado de virilização, o índice de massa corpórea, o testículo (massa, tamanho e consistência) e a próstata. Diante disso, com a presença de tais sintomas e achados no exame físico, a hipótese de hipogonadismo pode ser confirmada pela dosagem de exames laboratoriais. [2,5].

Nesse contexto, primeiramente pede-se a dosagem sérica de Testosterona Total. Em caso de valores abaixo de 300 ng/dl, em duas medidas, prossegue-

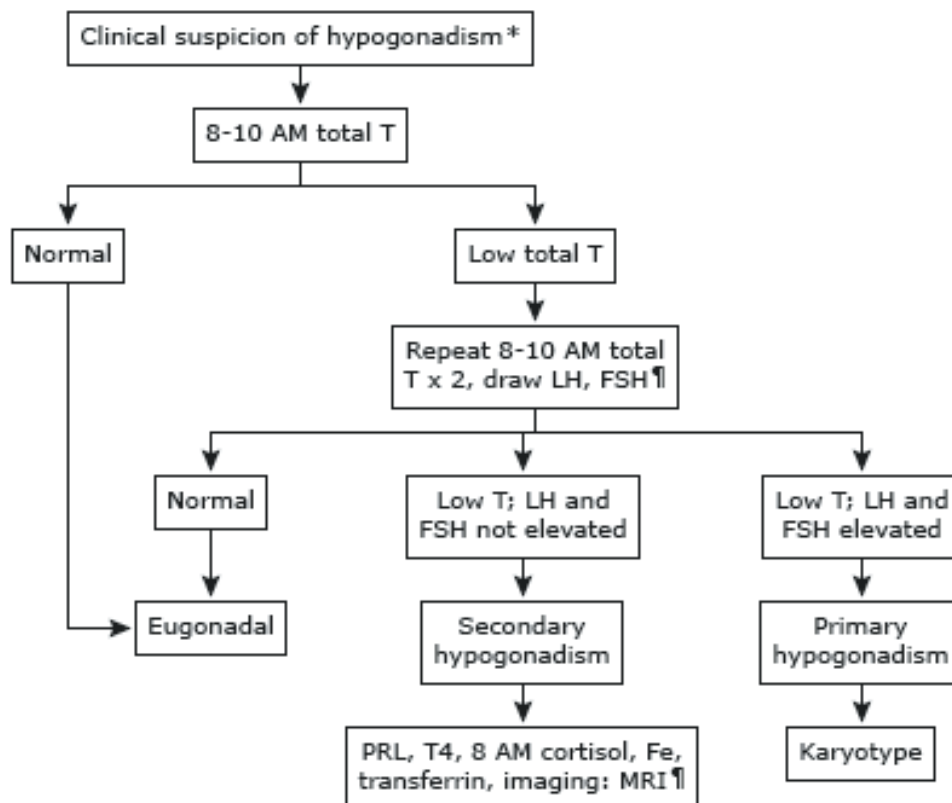
se a investigação com a dosagem das gonadotrofinas (LH e FSH) para, assim, identificar o tipo de hipogonadismo, que pode ser hipergonadotrófico (primário), quando os níveis de LH e FSH estão elevados ou hipogonadotrófico (secundário), quando os níveis de LH e FSH estão normais ou baixos [2,5].

Além dessa investigação inicial, existem outras causas possíveis de hipogonadismo, como Síndrome de Klinefelter, quimioterapia (uso de ciclofosfamida), radioterapia, alcoolismo, torção testicular, tumores hipofisários e uso de alguns tipos de medicamentos como cetoconazol e opioides de liberação sustentada [2,5].

Ademais, para indivíduos com diagnóstico de hipogonadismo primário sem uma etiologia definida, a solicitação do cariótipo leucocitário deve ser realizada para descartar a Síndrome de Klinefelter. Já em relação a indivíduos com diagnóstico de hipogonadismo secundário, deve-se solicitar a dosagem sérica de outros hormônios hipofisários (TSH e prolactina por exemplo) e cortisol, no intuito de descartar o hipopituitarismo como causa do hipogonadismo secundário. Por fim, homens que apresentam hipogonadismo secundário com alterações visuais ou neurológicas, devem ser submetidos a uma ressonância magnética de sela túrcica, para avaliar possível neoplasia hipofisária [2,5].

Desse modo, segue abaixo o fluxograma do diagnóstico do hipogonadismo:

Figura 1 – Algoritmo Para Diagnóstico De Hipogonadismo



Adaptado de: Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Terapia de testosterona em homens com síndromes de deficiência de androgênio: uma diretriz de prática clínica da Endocrine Society. JCEM 2010; 95: 2536. Gráfico 97611 Versão 3.0. © 2021 UpToDate, Inc. e / ou suas afiliadas. Todos os direitos reservados.

Tratamento

Para o tratamento do hipogonadismo se realiza a reposição de testosterona, objetivando-se a normalização dos níveis de testosterona total e a melhora dos sinais e sintomas. Com isso, aconselha-se o uso da dosagem mínima de testosterona para alcançar níveis fisiológicos em um intervalo de 450-600 ng/dL [2].

Os pacientes com história de eventos cardiovasculares não devem iniciar o tratamento em um período de 3-6 meses. A terapia de testosterona exógena não deve ser prescrita para homens que estão atualmente tentando conceber. Os médicos podem usar inibidores de aromatase, gonadotrofina coriônica humana, moduladores seletivos do receptor de estrogênio ou uma combinação deles em homens com deficiência de testosterona que desejam manter a fertilidade [2].

Os clínicos devem fazer uma primeira dosagem de acompanhamento do tratamento após um intervalo, visando garantir que os níveis de testosterona total alvo foram alcançados. Além disso, os níveis de testosterona devem ser medidos a cada 6-12 meses durante o tratamento. Caso depois de 3-6 meses haja normalização dos níveis de testosterona, mas não haja melhora dos sinais e sintomas, deve-se avaliar a suspensão da terapia com testosterona [2].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

Diante disso, foi indicada terapia com Testosterona ao paciente, o qual apresentou normalização dos níveis séricos do hormônio com 5 meses de tratamento. Ademais, o paciente pôde retornar a sua vida sexual com qualidade, mantendo a ereção por mais tempo. Além disso, referiu sentir-se mais disposto para realização de suas atividades do cotidiano após início do andrógeno.

TAKE HOME MESSAGE

O diagnóstico clínico de deficiência de Testosterona somente é feito quando o paciente apresenta níveis baixos de testosterona total associado a sinais e ou sintomas [1,5].

QUADRO RESUMO

Rastreio Para Deficiência De Testosterona E Sintomatologia:

Segundo a AUA, devem ser investigados pacientes com essas condições

- Disfunção sexual
- Infertilidade
- Alteração do campo de visão (hemianopsia bitemporal)
- Anosmia
- Depressão, diminuição da motivação, pobre concentração, memória prejudicada e irritabilidade
- Astenia, fadiga, energia diminuída, resistência reduzida e desempenho físico e/ou no trabalho diminuído
- Exposição à radiação testicular, exposição à quimioterapia, disfunção hipofisária, HIV/AIDS, diabetes, anemia inexplicável, perda de densidade óssea, uso crônico de corticoesteroides e uso crônico de narcóticos

Ademais, segundo a *Endocrine Society*, devem ser investigados também pacientes com essas condições

- Ginecomastia
- Massa selar, radiação para região selar e outras condições da região selar
- Uso de AAS, de opioides, de espironolactona, de agonistas de hormônio liberador de gonadotrofina, de antagonistas de GnRH e de antiandrogênicos
- Uso de drogas de abuso, como AAS, álcool, maconha e opioides

Diagnóstico:

Duas medidas de Testosterona total < 300ng\dl, pela manhã, de preferência pelo mesmo laboratório, associada a presença de sinais e ou sintomas

Tratamento:

Reposição hormonal com Testosterona, visando uma meta terapêutica entre 450 - 600ng/dl. Medir os níveis séricos de Testosterona a cada 6-12 meses durante a terapia

Fonte: Lucas Mota Amorim, Fernando Victor Chaves Nunes Madruga, Eduardo de Paula Miranda. 2022.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CORONA, Giovanni et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*, v. 8, n. 5, p. 970-987, 2020
2. MULHALL, John P. et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *The Journal of urology*, v. 200, n. 2, p. 423-432, 2018
3. ROSS, Anna; BHASIN, Shalender. Hypogonadism: its prevalence and diagnosis. *Urologic Clinics*, v. 43, n. 2, p. 163-176, 2016
4. SALONIA, Andrea et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nature reviews Disease primers*, v. 5, n. 1, p. 1-21, 2019

5. SNYDER, Peter J. et al. Clinical features and diagnosis of male hypogonadism. UpToDate.2021. Disponível em:< <http://www.uptodate.com/online>> Acesso em 24/01/2021
6. SNYDER, Peter J.; SCHMADER, Kenneth E. Approach to older men with low testosterone. Uptodate. 2020. Disponível em:< <http://www.uptodate.com/online>> Acesso em 24/01/2021

ABORDAGEM DO PACIENTE EM COMA

Ranna Jorge de Araújo, José Eduardo Carvalho Saraiva, Jaelson Felipe dos Santos

INTRODUÇÃO

O coma é definido como um estado em que o paciente não se encontra acordado e não consegue interagir com o ambiente, mesmo após estimulação vigorosa. Nesse contexto, a morte encefálica é uma condição que deve ser avaliada em indivíduos no estado de coma. Tal condição é definida por critérios neurológicos, nos quais a circulação sistêmica é preservada, mas não há evidência do funcionamento cerebral ou do tronco [1].

Na avaliação de um paciente comatoso é essencial uma anamnese completa, analisando detalhes, como presença de testemunha no início do evento, apresentação de sintomas anteriores como déficits focais, possibilidade de incontinência urinária ou outros sinais de alarme. Diabetes Mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, epilepsia, lesão cerebral prévia, tumor cerebral, neurocirurgia recente, imunossupressão e condições que requerem anticoagulação estão entre as comorbidades mais relevantes na história de um paciente em coma. O exame físico é fundamental, assegurando primeiramente a adequação das vias aéreas, a respiração e a circulação. Um sintoma importante a ser investigado é a presença de febre, que associado com um estado de coma pode sugerir sepse [1,2,5].

Essencialmente, o paciente em coma necessita de exames laboratoriais para excluir causas metabólicas primárias ou secundárias. Idealmente, a investigação laboratorial deve ser individualizada, assim como a necessidade ou não de exame de imagem. A escala de coma de Glasgow, apesar de inicialmente ter sido criada para avaliação da consciência em pacientes vítimas de traumatismo cranioencefálico, pode ser usada para pacientes que estão em estado de coma, assim como o escore de *Full Outline of UnResponsiveness* (FOUR), sendo esse último mais sensível para pacientes comatosos [1,2,5].

CASO CLÍNICO

Um homem de 72 anos foi levado ao pronto-socorro com quadro de parada cardíaca por fibrilação ventricular. Após múltiplos choques elétricos e esforços prolongados de ressuscitação cardiopulmonar avançada, ele recuperou a circulação espontânea, mas permaneceu em coma. Ele foi tratado com um protocolo de gerenciamento de temperatura alvo durante as primeiras 24 horas usando uma temperatura alvo de 33°C (91,4°F). Devido presença de calafrios, foi administrado droga anestésica/sedativa (Propofol) e bloqueador neuromuscular. Paciente evoluiu com diversas disfunções orgânicas, como lesão renal aguda

sobreposta a nefropatia diabética e aumento de transaminases hepáticas. Dessa forma, indagou-se a hipótese de morte cerebral [1].

DISCUSSÃO

O coma de etiologia desconhecida (CED) é uma emergência desafiadora. Tal situação é definida como o comprometimento da consciência por causas neurológicas, neurocirúrgicas e clínicas, não tendo relação com lesão cerebral traumática ou hipoperfusão cerebral em parada cardíaca. O exame neurológico é muitas vezes a primeira ferramenta do médico para avaliação de CED, portanto, o examinador deve avaliar se há comprometimento de consciência. Para isso, podem ser utilizados a escala de coma de Glasgow ou score FOUR. Além disso, o exame neurológico precoce estabelece uma linha de base para analisar o estado confusional do indivíduo no decorrer do tempo e é uma ferramenta que auxilia na identificação do distúrbio subjacente [4].

Dessa forma, é fundamental um exame neurológico completo, incluindo avaliar necessidade de sedação e seu estado de alerta em uso de sedativo, presença de meningismo, reflexos tendinosos, tônus muscular, reação da pupila a luz e seu tamanho, sinais do trato piramidal, presença ou ausência de atividade epiléptica, reflexos da córnea, reflexo de vômito (em pacientes não intubados), reflexo vestibulo-ocular, movimento de todos os membros, incluindo reação a estímulos dolorosos, a fim de influenciar no diagnóstico e tratamento e, conseqüentemente, modificar a sobrevida do paciente [3,4].

A etiologia do coma pode ser dividida em causas estruturais e disfunção neuronal difusa, sendo essa última fragmentada em causas tóxicas e metabólicas. Em relação a disfunções estruturais, é válido salientar os tumores, visto que podem agir favorecendo elevação da pressão intracraniana. O início imediato do coma nesses pacientes, geralmente, resulta de hemorragia de uma massa em expansão. Nesse contexto, ressalta-se a importância de hemorragia intracraniana, seja hemorragia subdural, subaracnóidea, epidural ou intraparenquimatosa. Além disso, hidrocefalia por obstrução na drenagem do líquido cefalorraquidiano, coagulação intravascular e disfunção das vilosidades aracnóides também podem desencadear coma [1,2,5].

Em relação às causas metabólicas, a insuficiência respiratória é uma das causas fundamentais que podem levar o paciente ao estado comatoso, produzindo tal fenômeno através dos efeitos da hipóxia ou da hipercapnia. Além disso, outros importantes distúrbios podem levar o paciente ao estado de coma: extremos de temperatura, hipoglicemia, hiperglicemia, o estado de mal epiléptico não convulsivo, deficiência de tiamina, infecções (meningite e sepse, por exemplo), hipotireoidismo, insuficiência renal e/ou hepática, hiponatremia - podendo

desencadear um edema cerebral - e hipernatremia - através da correção rápida de sódio que pode desenvolver desmielinização ou hemorragia intracraniana [2,3,4].

A disfunção neuronal difusa pode ter origem através de agentes tóxicos, como os agentes sedativos-hipnóticos, dentre eles, etanol, benzodiazepínicos e barbitúricos, uma vez que facilitam o efeito do ácido gama-aminobutírico (GABA). Os opioides, como heroína, podem produzir diminuição do estado mental e depressão respiratória. A intoxicação por monóxido de carbono também pode levar a um estado comatoso, pois age na dissociação da oxi-hemoglobina, promovendo o aumento de estresse oxidativo, podendo interromper a respiração celular e desencadear a formação de espécies reativas de oxigênio. Há diversas condições que simulam o coma, tais como: síndrome do encarceramento, paralisia neuromuscular e mutismo acinético - nessas situações, entretanto, a consciência do indivíduo continua preservada [1,2,4].

Na abordagem ao paciente comatoso, a primeira medida é a estabilização do doente, protegendo as vias aéreas do paciente, respiração e circulação. Concomitantemente, a coluna cervical deve ser analisada, a fim de detectar lesões que justifiquem a alteração do estado mental do paciente [1,3,5].

O exame físico completo poderá fornecer pistas essenciais para o diagnóstico, visto que a bradicardia pode favorecer a hipótese do uso de drogas hipnóticas sedativas, já a taquicardia é mais favorável a pensar no uso de psicotrópicos. A hipotensão pode ocorrer em pacientes sépticos, assim como em intoxicações por antidepressivos tricíclicos, e a hipertensão é uma condição necessária em pacientes com encefalopatia hipertensiva. A taquipneia é um achado relativamente frequente em paciente com acidose metabólica, enquanto a bradipneia pode ser vista em indivíduos com intoxicação por opioide. O enfermo pode ter equimose orbitária bilateral e hematoma pós-auricular, que são sinais sugestivos de fratura da base do crânio [2,3,5].

As pupilas mióticas podem sugerir a toxicidade por opioides, em contrapartida quando estão midriáticas são mais associadas a medicações anticolinérgicas. O nistagmo quando é bidirecional, vertical ou rotário e não fatigante é indicativo que o paciente possui lesão cerebelar, lesão do tronco ou foi desencadeado por uma intoxicação por Fenciclidina. A ausência de reflexos corneanos, de tosse ou vômito pode ser indicativa de disfunção cerebral grave. O aumento do tônus ou rigidez pode ser observado na síndrome serotoninérgica, neuroléptica maligna, hipertermia maligna, lesão cerebral aguda ou crônica ou lesão crônica da medula espinhal. A hiperreflexia também pode ser causada por síndrome neuroléptica maligna, síndrome serotoninérgica, hipertensão maligna ou tétano. Por outro lado, a hiporreflexia pode ser causada por lesão aguda do cérebro, da medula espinhal ou botulismo [1,2,3].

Os testes laboratoriais e os exames de imagem são de extrema importância para elucidação do quadro do paciente comatoso, entretanto, tais medidas precisam ser individualizadas. Quando o coma é desencadeado por hipoglicemia ou por ingestão de alguma substância conhecida, a imagem é raramente necessária. No enfermo que esteja com esse quadro, idealmente é fundamental o hemograma completo visto que é preciso analisar a presença de leucocitose para analisar infecção, assim como a quantidade de plaquetas, caso o médico suspeite de hemorragia do SNC. O eletrocardiograma pode auxiliar para excluir anormalidades desencadeadas por toxinas, assim como glicose sérica, eletrólitos, testes de função renal e hepática [1,4,5].

No trauma cranioencefálico a neuroimagem é primordial. O eletroencefalograma pode ser útil caso o paciente tenha um histórico de um distúrbio convulsivo. Além disso, a avaliação do líquido com a punção lombar é indispensável na suspeita de meningite ou encefalite [1,4,5].

Ademais, excluir morte encefálica em pacientes comatosos é fundamental. Para prosseguir com o diagnóstico de morte encefálica é necessário estabelecer uma causa irreversível de coma e confirmar a ausência de achados confundidores, como hipotermia, uso de medicações e distúrbios metabólicos. No exame neurológico devem ser realizados os seguintes passos: análise das pupilas que devem estar não reativas à luz e de tamanho médio; a estimulação da córnea deve não motivar nenhuma outra resposta ocular; no teste do reflexo óculo-cefálico e oculo-vestibular os olhos não devem se mover. Além disso, os músculos faciais não serão contraídos com pressão aplicada nas articulações temporomandibulares e devem estar ausentes ainda os reflexos da tosse e do vômito. É importante, também, realizar o teste de apneia para analisar a presença de respiração espontânea. Posteriormente, deve-se seguir com exames complementares, como eletroencefalograma, cintilografia cerebral com cintilografia nuclear ou angiografia cerebral para evidenciar a ausência de atividade cerebral [1].

O tratamento para os pacientes comatosos depende da causa. Nesse contexto, o coma de causas estruturais pode ser trágico e intratável. Todavia, quando a causa é tratável, podem ser utilizados cirurgia, intervenção farmacológica ou mecânica. Diante disso, para os indivíduos que estão em coma por uma disfunção neuronal difusa metabólica induzida, o tratamento é baseado na homeostase. Caso seja desencadeado por uma disfunção neuronal difusa induzida por toxina são fundamentais os cuidados com suporte apropriados, utilizando antídotos, quando apropriados, e garantindo a segurança das vias aéreas, da oxigenação e da ventilação adequadas, proporcionar uma circulação eficaz com fluidos intravenosos e, caso seja necessário, utilizar vasopressores, a fim de garantir o suporte adequado ao paciente [1,3].

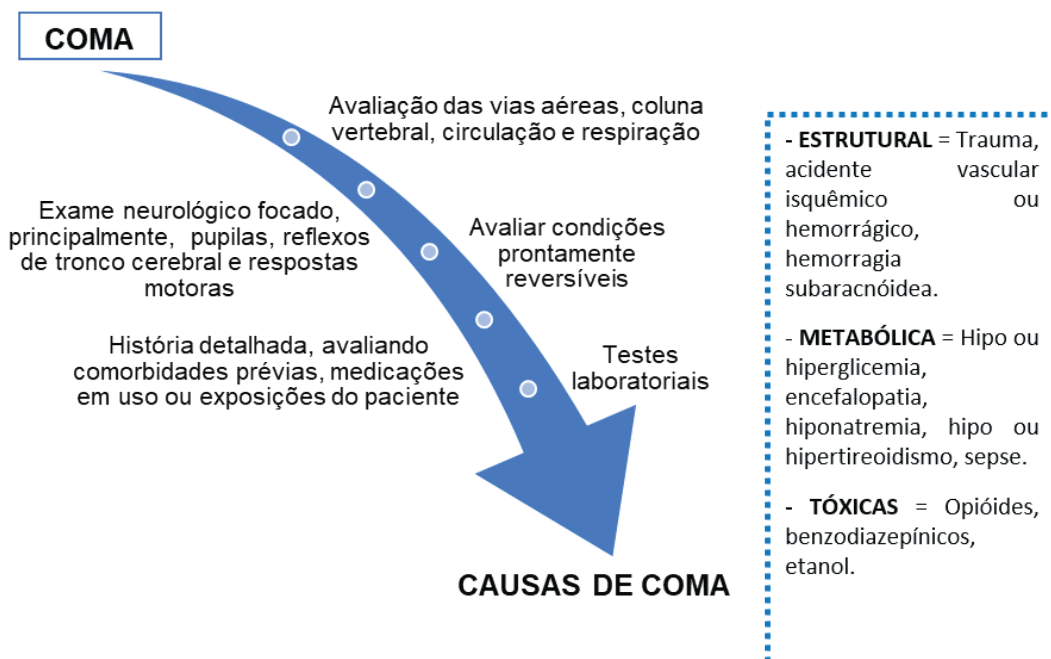
FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

O caso citado ilustra um cenário de estado de coma com prognóstico reservado, no qual a equipe médica responsável levantou a possibilidade de morte encefálica. Porém, sem considerar o exame físico e a anamnese e, conseqüentemente, desprezar os fatores confundidores do caso. Após o quadro de hipotermia terapêutica, as disfunções renal e hepática prévias podem falsear o exame neurológico, uma vez que há um atraso na depuração das drogas utilizadas e, conseqüentemente, um efeito prolongado. No caso apresentado, mesmo se o enfermo demonstrar ausência de reflexos de tronco encefálico e respostas motoras à dor, a avaliação de morte encefálica não é válida devido à presença de sedação farmacológica. Dessa forma, seria incorreto proceder uma avaliação formal para morte cerebral no paciente mencionado [1].

TAKE HOME MESSAGE

- O estado comatoso é uma emergência médica
- É de extrema importância reconhecer e ter uma abordagem inicial por meio da estabilização das vias aéreas, exame físico completo, uma história pregressa detalhada, testes laboratoriais e imagens individualizadas
- Devem-se excluir causas metabólicas e estruturais
- A morte encefálica deve ser analisada em situações de causa conhecida de coma irreversível em busca de comprovar a ausência de todos os sinais de funcionamento cerebral e do tronco encefálico

QUADRO RESUMO



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RABINSTEIN, AA. Coma and Brain Death. **Continuum (Minneap Minn)**, v. 24, n. 6, p. 1708-1731, 2018
2. TRAUB, SJ; WIJDICKS, EF. Initial Diagnosis and Management of Coma. **Emerg Med Clin North Am.**, v. 34, n. 4, p. 777-793, 2016
3. KARPENKO, A; KEEGAN, J. Diagnosis of Coma. **Emerg Med Clin North Am.**, v. 39, n. 1, p. 155-172, 2021
4. SCHMIDT, WU; LUTZ, M; PLONER, CJ; BRAUN, M. The diagnostic value of the neurological examination in coma of unknown etiology. **J Neurol.** v. 268, n. 10, p. 3826-3834, 2021
5. STEVENS, RD; CADENA, RS; PINEDA, J. Emergency Neurological Life Support: Approach to the Patient with Coma. **Neurocrit Care**, v. 23, suplemento 2, p. 69-75, 2015

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS DE ZIKA E CHIKUNGUNYA

Ranna Jorge de Araújo, Daniel Freire de Figueirêdo Filho, Jaelson Felipe dos Santos

INTRODUÇÃO

Desde 2015, nota-se uma dispersão dos vírus causadores de Zika e Chikungunya pelas Américas. Nos últimos 7 anos, o Brasil tem sido atingido por surtos, seguidos por aumentos de doenças neurológicas imunomediadas e infecciosas [3].

O Zika vírus (ZIKV) é uma infecção transmitida por mosquitos do gênero *Aedes*. Essa arbovirose, geralmente, inclui como sinais e sintomas rash maculopapular, artralgia, mialgia e conjuntivite. Um dos efeitos neurológicos do ZIKV com maior relevância é a microcefalia, que teve aumento dramático na epidemia de 2015. Esse tipo de manifestação se apresenta como uma anormalidade da calota craniana com um tamanho menor do que o esperado para a idade do paciente e se inicia na vida intrauterina, estando relacionada com fatores genéticos, má nutrição materna, infecção intrauterina (incluindo toxoplasmose, citomegalovírus ou rubéola) e exposição às toxinas do feto durante a gestação [1].

O vírus da Chikungunya (pertencente ao gênero *Alphavirus* da Família *Togaviridae*), é transmitido primariamente e principalmente, pelo mosquito *Aedes aegyptis*, por meio da picada deste, que é mais prevalente principalmente em cidades, e pelo *Aedes albopictus*, mais prevalente em ambientes rurais e selvagens. Embora a transmissão direta entre humanos não esteja demonstrada, deve-se considerar a transmissão vertical, da mãe para o feto. A infecção por Chikungunya inclui sintomas, como artralgia, a qual ocorre na fase aguda, juntamente com febre, mialgia, cefaleia e rash cutâneo [7].

Ao realizar uma pesquisa sobre estudos que investigavam a conexão de doenças neurológicas e arboviroses, foi visto que entre as complicações neurológicas relacionadas a infecção por Chikungunya, a encefalopatia foi a apresentação mais comum. No que concerne a infecção por Zika, a principal associação foi com Síndrome de Guillain-Barré. É de extrema importância o diagnóstico dessas manifestações relacionadas ao Sistema Nervoso Central e Periférico, pois acredita-se que o aumento de doença neurológica pode ser um evento sentinela para novos surtos de vírus Zika ou Chikungunya, assim como foi visto em 2015 nas Américas. [3]

O diagnóstico sorológico dessas arboviroses fundamenta-se na identificação do genoma do vírus por PCR, sendo medidos especificamente anticorpos IgM, os quais confirmam o estado de infecção do paciente com o vírus pelo método ELISA (*Enzyme-Linked Immune-Sorbent Assays*) [3].

CASO CLÍNICO

GJS, 56 anos, sexo masculino, funcionário público, proveniente da cidade de Cuiabá – Mato Grosso, ex-tabagista, sem comorbidades prévias conhecidas, buscou auxílio médico no serviço de neurologia.

O paciente apresentava queixa de artralgia difusa, principalmente em joelhos, tornozelos e punhos há cerca de 06 (seis) dias, associada à hiporexia, febre de 38°C sem melhora com antipiréticos, tremores de extremidades, edema discreto de membros inferiores, dificuldade de deambulação e prurido corporal difuso.

DISCUSSÃO

As arboviroses (referentes aos vírus de Zika e Chikungunya), geralmente, cursam de forma benigna, porém, durante alguns surtos epidêmicas foram relatadas manifestações mais graves das doenças, com envolvimento do Sistema Nervoso, por meio de Síndrome de Guillain-Barré, da Mielite Transversa, de Microcefalia e de Meningite [7].

A Síndrome de Guillain-Barré manifesta-se como disfunção do Neurônio Motor Inferior, com risco de evoluir de forma severa, determinando paralisia ascendente de músculos, podendo manifestar-se de forma grave e potencialmente fatal quando há acometimento sistêmico com paralisia da musculatura respiratória. Devido a morbidade que pode ocorrer sem tratamento, torna-se de grande importância a suspeita clínica e diagnóstico precoce. Vale ressaltar que, em cerca de 70% dos casos existe relato de infecção prévia. Atualmente, existem duas opções de tratamento para Síndrome de Guillain-Barré, a administração de imunoglobulina intravenosa ou a plasmaférese. Ademais, essa patologia pode cursar de maneira fulminante, com a sintomatologia atingindo seu pico de acometimento em 2 semanas, manifesta por fraqueza ascendente e sintomas sensoriais. Ainda, uma de suas características é o envolvimento simétrico, dado importante para diferenciação de Guillain-Barré de outras síndromes [5].

Outro impactante marco na história destas moléstias, foi na Epidemia de 2015, quando o Ministério da Saúde do Brasil declarou Emergência de Saúde Pública em Novembro de 2015, pois até aquele momento, havia sido notificado 141 casos de Microcefalia em recém-nascidos no estado de Pernambuco, o que provocou intenso tumulto devido a comparação em relação ao período de 2010 a 2014 que tinha como notificação uma média de 10 casos ao ano. Posteriormente, o Ministério da Saúde informou a presença de RNA do ZIKV detectado por RT-PCR em amostras de líquido amniótico de duas gestantes [7].

Em relação a infecção por Chikungunya, a encefalopatia foi a complicação mais comum entre os recém-nascidos após transmissão vertical,

sendo visualizado achados patológicos por meio de Ressonância Magnética com lesões em substância branca e edema cerebral, o que algumas vezes pode evoluir para incapacidades permanentes ou óbito. Foram descritas como complicações neurológicas em epidemia de CHIKV: meningoencefalite, meningoencefalomielorradiculite, mielite, mieloneuropatia, Síndrome de Guillain-Barré, oftalmoplegia, paralisia facial, surdez neurosensorial e neurite óptica. Importante ressaltar, que as pesquisas evidenciaram que a encefalopatia era uma complicação que surgia nos primeiros dias da doença, o que torna um importante marcador sentinela [7].

Vale ressaltar, que os déficits cognitivos também pode estar presentes como sequelas neurológicas de longo prazo envolvendo Arboviroses. Déficits de memória, alterações comportamentais e outros déficits psicomotores podem estar presentes, mesmo após meses da infecção inicial, o que provoca impacto na qualidade de vida desses pacientes [2].

O tratamento de infecções por Zika e Chikungunya é baseado em sintomáticos, incluindo antitérmicos e analgésicos. Se erupções cutâneas presentes, pode-se considerar o uso de anti-histamínicos. Lembrar também de evitar medicamentos como aspirina, pois aumenta o risco de sangramento. No caso das manifestações neurológicas, o manejo é de acordo com o tipo de acometimento e, em relação aos casos de Síndrome de Guillain-Barré, a administração de imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese são opções viáveis. A pulsoterapia com corticoide ou imunoglobulina intravenosa podem ser usadas nos casos de Mielite [7].

No momento, ainda não existe vacina aprovada contra infecção por Zika e Chikungunya. Desse modo, a prevenção e o diagnóstico precoce se tornam importantes aliados. Para isso é muito importante a disseminação de informações, deve-se fortalecer a importância de evitar focos de mosquito *Aedes*, típicos de áreas urbanas de clima tropical e subtropical. O pré-natal também é um momento precioso para divulgar o cuidado da gestante em evitar contato com mosquito.

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

Após anamnese, foi aventada a hipótese de febre de Chikungunya e indicado a internação hospitalar no dia 26/02/2018 para melhor investigação do quadro e estabilização clínica, principalmente, para controle algico.

A alteração evidenciada no exame físico inicial era a limitação dos movimentos de membros inferiores, que evoluiu de forma progressiva no decorrer da internação. O cenário clínico se agravou por meio do surgimento de rebaixamento do nível de consciência e da insuficiência respiratória devido

quadro de pneumonia nosocomial secundária. Dessa forma, a equipe médica optou por transferir o paciente para a unidade de terapia intensiva (UTI).

Com isso, prosseguiu a investigação com a realização da coleta do líquido cefalorraquidiano, o que evidenciou leucorraquia com predomínio de mononucleares e dissociação proteíno-citológica. Assim, a alteração do líquido associado ao quadro clínico, sugeriu Síndrome de Guillan Barré e Encefalite.

Dentre as sorologias realizadas, foi evidenciado IgM e IgG positivos para Febre de Chikungunya.

O paciente evoluiu com piora do déficit motor progressivo e ascendente, com necessidade de traqueostomia e, dias após a internação, devido a complicações tanto da Febre de Chikungunya quanto do tempo prolongado de internação, veio a óbito.

TAKE HOME MESSAGE

- As arboviroses são doenças de grande prevalência no Brasil, o que reafirma a importância da investigação e tratamento precoce dessas infecções.
- O curso dessas doenças é benigno na maioria das vezes, porém já está descrito e documentado a possibilidade de complicações, entre elas, acometimentos neurológicos, sendo em algumas situações, irreversíveis.
- Casos que não são diagnosticados precocemente devem ser mantidos sob supervisão, pois, gestantes acometidas de uma dessas arboviroses possuem o risco da transmissão vertical e consequente acometimento neurológico grave nesses fetos.
- Deve-se ressaltar a importância dos cuidados domiciliares, como evitar água parada. A melhor forma de combater é por meio da prevenção, uma forma sem custos com impacto na ruptura de transmissão.

QUADRO RESUMO

Infecções	Manifestações Clínicas	Complicações	Tratamento
ZIKA	Erupção Cutânea, Febre, Artralgia, Mialgia, Cefaleia e Conjuntivite	Meningoencefalite, Síndrome de Guillain-Barré, Microcefalia e Síndrome de Zika Congênita	Sintomáticos (analgésicos e antipiréticos) Complicações Neurológicas: Imunoglobulina Intravenosa, Plasmáfereze ou Pulsoterapia com Corticoides ao depender de cada manifestação
CHIKUNGUNYA	Febre Alta, Mialgia, Cefaleia, Exantema e Artralgia	Encefalite, Mielopatia, Neuropatia, Mieloneuropatia, Miopatia e Paralisia	

Fonte: ARAÚJO, FIGUEIRÊDO FILHO e SANTOS (2022)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLÁZQUEZ, Ana-Belén; SAIZ, Juan-Carlos. Neurological manifestations of Zika virus infection. **World journal of virology**, v. 5, n. 4, p. 135, 2016
2. CLÉ, Marion et al. Neurocognitive impacts of arbovirus infections. **Journal of neuroinflammation**, v. 17, n. 1, p. 1-14, 2020
3. FERREIRA, Maria Lúcia Brito et al. Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 10, p. 826-839, 2020
4. MEHTA, Ravi et al. The neurological complications of chikungunya virus: a systematic review. **Reviews in medical virology**, v. 28, n. 3, p. e1978, 2018
5. NGUYEN, TP; TAYLOR, Roger. Guillain Barre Syndrome. **StatPearls Publishing**, 2021
6. PAIXÃO, Enny S. et al. History, epidemiology, and clinical manifestations of Zika: a systematic review. **American journal of public health**, v. 106, n. 4, p. 606-612, 2016
7. PINHEIRO, Talys J. et al. Neurological manifestations of Chikungunya and Zika Infections. **Arquivos de neuropsiquiatria**, v. 74, n. 11, p. 937-943, 2016

CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

Lucas Mota Amorim, João Alexandre Guerra Moita, Mateus Paiva Marques Feitosa

INTRODUÇÃO

A Cardiomiopatia Hipertrófica (CMH) é a doença cardíaca genética mais comum, a qual é causada por mutações nos genes que codificam as proteínas do sarcômero, responsáveis pelo aparelho contrátil [2].

Sua apresentação clínica é bastante heterogênea, variando de sintomas leves à insuficiência cardíaca, e ocorre pelo desenvolvimento de anormalidades funcionais causadas pela hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), principalmente da parede do septo [1,2].

CASO CLÍNICO

R.F.O, sexo masculino, 47 anos, branco, refere que há cerca de 6 anos apresenta dor torácica desencadeada por esforços. Inicialmente, a dor era secundária aos médios esforços, mas com o passar dos anos, o limiar diminuiu, sendo hoje relacionada aos pequenos esforços. A dor foi caracterizada como em queimação na região precordial com duração de aproximadamente 4 minutos. Menciona que a dor piora com exercício físico e melhora ao repouso. Além disso, o paciente relata presença de palpitações esporádicas sem associação com o esforço físico. Nega relação da dor com a respiração ou posições físicas. Ademais, nega outras queixas. Paciente refere tabagismo dos 13 aos 40 anos. Carga tabágica: 14 maços-ano. Nega comorbidades. Nega etilismo e refere ser sedentário.

Paciente apresentava eletrocardiograma (ECG) com Ritmo cardíaco sinusal com inversão de onda T maior que 10 mm nas derivações precordiais e critérios para hipertrofia ventricular esquerda. O ECG apresenta critério de Sokolow-Lyon (S de V1 + R de V5 > 35 mm). O Ecocardiograma transtorácico (ECO) revelou diâmetros cavitários preservados, ventrículo esquerdo com 80% de fração de ejeção e espessura das paredes aumentada por todo o ventrículo, especialmente na porção apical.

DISCUSSÃO

Epidemiologia

A prevalência da CMH na população geral é de 1 para 500, afetando aproximadamente 20 milhões de pessoas no mundo. No entanto, 90% dos indivíduos com CMH não recebem diagnóstico. O sub-reconhecimento afeta, sobretudo, as mulheres e minorias carentes [1].

A doença ocorre em diversos grupos étnicos e afeta homens e mulheres igualmente [1,2].

Fatores Genéticos

A HCM possui um padrão autossômico dominante, e as mutações ocorrem em cerca de 11 genes, os quais são responsáveis por codificar as proteínas contráteis do miofilamento do sarcômero cardíaco [1].

O teste genético é usado para triagem familiar de pacientes com CMH, identificando possíveis portadores, cuja maioria não desenvolve a doença, mas podem, no entanto, transmitir os genes causadores de doença [1,2].

Manifestações Clínicas

A apresentação clínica da doença é diversa, pois pode cursar com insuficiência cardíaca, arritmias, como fibrilação atrial, morte súbita, fadiga, dor torácica e até mesmo ausência de sintomas [2].

Na CMH, a insuficiência cardíaca pode ser com ou sem obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Diante disso, como a doença é tipicamente obstrutiva, 70% dos pacientes apresentam defeitos mecânicos no fluxo ventricular esquerdo, ou seja, possuem um gradiente da via de saída acima de 30mmHg em repouso ou exercício. A obstrução geralmente é causada pelo deslocamento da valva mitral para a via de saída do VE durante a sístole, o qual é denominado de movimento sistólico anterior da valva mitral (SAM), aumentando o gradiente da cavidade. Além disso, ao realizar o movimento anterior, a valva mitral entra em contato com o septo, gerando o aumento da obstrução [1,2,3].

Os pacientes com CMH que possuem insuficiência cardíaca obstrutiva, geralmente, cursam com hipertensão pulmonar, disfunção diastólica, exacerbação mediante fatores extrínsecos, como obesidade, e ausência do aumento sistólico após exercícios [2].

Já os pacientes com insuficiência cardíaca sem obstrução, habitualmente, apresentam uma condição clínica estável e um bom prognóstico, podendo cursar com sintomas leves de insuficiência cardíaca ou serem assintomáticos. No entanto, 10% dos pacientes sem obstrução podem apresentar falência cardíaca terminal refratária às medicações [1,2].

A morte súbita é uma das complicações mais importantes da CMH. Diante disso, o algoritmo de estratificação de risco para morte súbita, uma estratégia eficaz e sensível, foi criado a partir de marcadores clínicos reunidos de acordo com as diretrizes publicadas pelo American College of Cardiology e pela American Heart Association (ACC – AHA), conforme pode ser evidenciado na Tabela 1.

Tabela 1: Marcadores de risco para morte súbita em pacientes com HCM

Marcadores de risco principais	História familiar de morte súbita relacionada com HCM
	Síncope inexplicada
	Múltiplas Taquicardias ventricular não sustentada
	Hipertrofia ventricular massiva
	Aneurisma apical do ventrículo esquerdo
	Realce tardio de gadolínio extenso ¹
	Fração de ejeção menor que 50%
Potenciais mediadores de risco	Resposta hipotensiva ao exercício
	Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo em descanso
	Risco Reduzido: Idade < 60 Anos

Fonte: Maron, Barry J. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. New England Journal of Medicine, v.379, n.7, p. 655–68, Agosto, 2018.

O paciente com CMH que apresenta um dos marcadores de risco principais associados ou não com um dos potenciais mediadores de risco (tabela 1) são considerados de risco elevado para morte súbita e necessitam de uma apropriada intervenção [1,4].

Para intervenção, avalia-se a possibilidade de usar o desfibrilador automático implantado (CDI), um dispositivo que libera uma descarga elétrica capaz de reorganizar os estímulos elétricos do coração e parar a arritmia, a qual está relacionada com a fisiopatologia da morte súbita [1,2,4].

Diagnóstico

O diagnóstico consiste na identificação do ventrículo esquerdo hipertrofiado e da ausência de dilatações das câmaras e de outras doenças secundárias capazes de reproduzir anomalias semelhantes. Para estabelecer o diagnóstico da HCM, identificar a presença de gravidade e avaliar o risco de arritmias e a função geral do VE, utiliza-se exames como ECG, ECO, ressonância magnética (MRI) e ecocardiograma de esforço [1,2,5].

Os achados no ECG mais frequentes são: eixo desviado para a esquerda; ondas Q patológicas, sobretudo nos eletrodos inferiores e laterais, indicando despolarização septal do tecido hipertrofiado; ondas P anormais, as quais indicam aumento do átrio esquerdo ou biatrial; inversão das ondas T em parede lateral [2,5].

Em relação ao ECO, as principais alterações encontradas nos pacientes com HCM são: hipertrofia do VE, indicado pelo aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo acima de 15mm, geralmente assimétrica e localizada no septo interventricular; movimento sistólico anterior da valva mitral, podendo acompanhar insuficiência mitral. Além disso, é possível realizar um

ecocardiograma de estresse, o qual identifica obstrução da via de saída do VE quando o gradiente chega a valores acima de 30mmHg [1,2,5].

Ademais, a Ressonância Magnética cardíaca também pode ser utilizada para analisar as alterações da parede do VE (já citadas) de forma mais confiável, confirmando o diagnóstico, bem como para informar ainda mais a estratificação de risco com avaliação da extensão de realce tardio do gadolínio (LGE), a qual é associada à fibrose miocárdica [1,2].

Tratamento

Em relação aos pacientes assintomáticos, não é recomendado o uso de terapia medicamentosa profilática, visto que não se demonstrou alteração na história natural da doença nesse grupo, ou mesmo, benefícios clínicos. Portanto, para este seletivo grupo, a recomendação atual é o acompanhamento periódico em nível ambulatorial e observação clínica cuidadosa [1].

Em relação aos sintomáticos, o tratamento de escolha para pacientes com CMH obstrutiva é o uso, inicialmente, em monoterapia de betabloqueadores (Nadolol, Metoprolol, Bisoprolol e outros mais) ou de bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos (Verapamil, Diltiazem e outros mais). Todavia, se refratariedade dos sintomas à monoterapia, pode-se associar tais classes medicamentosas ou acrescentar, a uma dessas classes, a Disopirâmida (antiarrítmico) [3].

Outra modalidade de tratamento consiste na Miectomia septal transaórtica, indicada quando há refratariedade à terapia farmacológica, sintomas incapacitantes ou quando há perda na qualidade de vida em indivíduos classe III ou IV da classificação da New York Heart Association (NYHA) [1,3].

Com efeito, uma alternativa à miectomia, consiste na ablação percutânea septal com álcool com ecocardiografia com contraste do miocárdio [1,3].

Em relação aos pacientes com CMH com sintomas de insuficiência cardíaca, mas sem obstrução da VSFE, a base terapêutica dependerá da fração de ejeção (FE). Nos indivíduos com FE maior ou igual a 50%, o tratamento base é com betabloqueadores ou bloqueadores de canais de cálcio não-diidropiridínicos, que pode ser associado a diureticoterapia (se sintomas de sobrecarga de volume). Porém, cerca de 5% dos pacientes com CMH, irão evoluir para uma fase terminal da doença, apresentando uma dilatação das câmaras ventriculares, afinamento do ventrículo esquerdo e FE menor que 50%. O tratamento medicamentoso nessa situação possui evidências limitadas, devendo-se considerar o transplante cardíaco [1,3].

Por fim, nos pacientes com CMH que apresentam fibrilação atrial, o tratamento baseia-se no controle da frequência e do ritmo, com betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio não-diidropiridínicos ou antiarrítmicos

(Amiodarona, por exemplo) naqueles sintomáticos com estabilidade hemodinâmica, no entanto, para aqueles sintomáticos com instabilidade hemodinâmica, o tratamento consiste na cardioversão elétrica sincronizada. Já para prevenção de eventos cardioembólicos, recomenda-se o uso profilático de antagonistas da vitamina K ou os novos anticoagulantes orais. [1].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

A partir da apresentação clínica e dos exames complementares foi levantada a hipótese de Cardiomiopatia Hipertrófica Apical. Diante disso, paciente iniciou terapia contínua com Metoprolol, no entanto, sem redução significativa à dor. Diante disso, esta medicação foi substituída por Verapamil, porém, paciente seguiu com persistência dos sintomas. Assim, foi indicado tratamento invasivo com Miectomia Septal Transaórtica, devido a refratariedade à terapia medicamentosa. Por fim, paciente evoluiu, após a cirurgia, com melhora significativa da dor torácica, não apresentando mais limitações para suas atividades do cotidiano.

TAKE HOME MESSAGE

O diagnóstico clínico da CMH consiste na hipertrofia do ventrículo esquerdo, não dilatado, visto em ecocardiografia ou em MRI, que não possa ser explicado por outra doença cardíaca, sistêmica, sindrômica ou metabólica [1,2].

QUADRO RESUMO

A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença autossômica dominante e possui prevalência de 1:500 na população geral
Possui quadro clínico bastante diverso, porém os principais sinais e sintomas são fadiga, dor torácica, dispneia, palpitações, síncope, arritmias
A doença pode cursar com insuficiência cardíaca, podendo ser obstrutiva ou não
A complicação mais notória da doença é a morte súbita, possuindo um algoritmo de estratificação de risco
O diagnóstico baseia-se em exames de imagem, como ecocardiograma transtorácico e a ressonância magnética cardíaca, que são capazes de identificar alterações na morfologia do coração
O tratamento de CMH é composto de terapia não invasiva (betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio não diidropirídínicos, anticoagulantes e antiarrítmicos) e de terapia invasiva (CDI, Miectomia septal transaórtica, ablação septal com álcool e transplante cardíaco)

Autoria: AMORIM, L.M, MOITA, J.A.G, FEITOSA, M.P.M, 2022.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maron, Barry J. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, v.379, n.7, p. 655–68, agosto, 2018
2. Maron, Martin S. Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation. *UpToDate*, 2020. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em 26/01/2021
3. Maron, Martin S. Hypertrophic cardiomyopathy: Medical therapy for heart failure. *UpToDate*, 2019. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em 26/01/2021
4. Maron, Martin S. Hypertrophic cardiomyopathy: Risk stratification for sudden cardiac death. *UpToDate*, 2020. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em 26/01/2021
5. Peteiro, Jesus, et al. Value of a Comprehensive Exercise Echocardiography Assessment for Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*, v.77, 5^a edição, p.525-531, dezembro, 2020

CONTROLE PRESSÓRICO INTENSIVO VERSUS NÃO INTENSIVO DA PRESSÃO ARTERIAL

Anderson Alberto Façanha Lima, Thamires Menezes de Albuquerque, Fernando Lima Lopes Filho

INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial é um estado clínico multifatorial representado por elevação sustentada dos níveis pressóricos. De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, consideram-se níveis pressóricos ≥ 140 , de pressão sistólica, e/ou 90mmHg, de pressão diastólica, e pela American Heart Association, níveis pressóricos $> 130/80$ mmHg, para o diagnóstico desta [1].

A fisiopatologia da doença envolve duas teorias, que são o desbalanço na absorção de sódio e água e o mecanismo neurogênico. Na primeira, há a participação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona, o principal regulador da Pressão Arterial (PA), promovendo retenção de sódio no túbulo coletor e, conseqüentemente, de água, com aumento do volume circulante efetivo, além de vasoconstrição periférica. No mecanismo neurogênico, há a ativação do Sistema Nervoso Autônomo Simpático, com mudança do *set point* pressórico para um patamar mais elevado [2].

A pressão arterial elevada é um problema de saúde pública e constitui o principal fator de risco para a mortalidade em todo o mundo [5]. No Brasil, ela está associada a aproximadamente metade das mortes causadas por Doenças Cardiovasculares (DCV), com prevalência de 14% a 47,9%, de acordo com os critérios de seleção de amostra utilizados por diferentes estudos [3,5]. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), afeta de 20 a 40% da população adulta, com maior prevalência entre os homens e em países de média e baixa renda [4].

No entanto, para uma condição tão prevalente e de grande impacto na saúde pública, a meta ideal para controle pressórico ainda permanece controversa e é alvo de inúmeros ensaios clínicos.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 65 anos, pedreiro, portador de obesidade grau 2, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, não diabético, tabagista, comparece ao posto de saúde para consulta de rotina. A medida da pressão arterial está em 135/90 mmHg.

DEFINIÇÃO / ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO / METAS TERAPÊUTICAS

A Hipertensão Arterial geralmente é assintomática. Para o diagnóstico desta, é preciso que o paciente, em uma primeira consulta, apresente um nível

de PA no consultório $\geq 140/90$ mmHg e comprovar em consulta subsequente que mantém esses níveis pressóricos elevados ou apresentar MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial) ou MRPA (Monitorização Residencial de Pressão Arterial) com alterações [1].

Atualmente, as diretrizes brasileiras de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH) e Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) abordam a possibilidade de o paciente realizar a automedida da pressão arterial (AMPA) no local em que reside, por meio de equipamentos oscilométricos de boa qualidade, com selo do INMETRO [1].

Além disso, pode-se considerar hipertenso, um paciente que já na primeira consulta foi observado um valor de PA maior que $140/90$ mmHg com a presença de Lesões de Órgão Alvo (HVE, fundo de olho alterado, IAM prévio, AVC prévio) ou HAS estágio 3 (PA $\geq 180/110$ mmHg) [1].

Um dos pontos fundamentais da avaliação de um paciente hipertenso é a estratificação do risco cardiovascular (RCV). De acordo com essa estratificação, podemos estabelecer metas terapêuticas e o seguimento clínico do paciente.

Podemos orientar essa estratificação em 4 passos:

1º Passo: Classificar O Estágio

Tabela 1 – Classificação da PA de acordo com a medição casual ou no consultório, em pacientes a partir de 18 anos de idade

Classificação	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-Hipertensão	121 – 139	81 – 89
Hipertensão Estágio 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensão Estágio 2	160 – 179	100 – 109
Hipertensão Estágio 3	≥ 180	≥ 110

- Quando a PAS e a PAD situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da PA
- Considera-se Hipertensão Sistólica Isolada se PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg, devendo a mesma ser classificada em Estágios 1, 2 e 3

Fonte: Adaptado da VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2021).

2º Passo: Pesquisar Fatores De Risco Cardiovascular:

Sexo masculino, Idade > 55 a (F) e > 65 a (M), Tabagismo, Diabetes Mellitus, Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²), DCV prematura em parentes de 1º grau (< 55 a H e < 65 a M), Dislipidemia (LDL ≥ 100 e/ou não-HDL ≥ 130 e/ou HDL menor igual 40 (H) E 46 (M) e/ou TGL > 150)

3º Passo: Pesquisar Lesões De Órgão Alvo:*Coração:* Hipertrofia Ventricular Esquerda (ECG/ECO)*Renal:* DRC estágio 3 (TFG 30-60 mL/min/1,73m³) / Albuminúria 30-300 mg/24h / Relação Albumina/Creatinina Urinária 30-300 mg/g*Venosa/Arterial:* Doença arterial insidiosa - ITB <0,9 / Velocidade de onda de pulso (VOP) carótido-femoral >10m/s**4º Passo: Pesquisar DCV Estabelecida:***Cérebro:* Acidente Vascular Encefálico. *Coração:* DAC, FA, Insuficiência Cardíaca (ICFER, ICFEP)*Oftalmológico:* Retinopatia Hipertensiva*Renal:* DRC estágio 4, Albuminúria >300 mg/24h, Relação Alb/Cr Urinária >300 mg/g*Venoso/Arterial:* DAOP sintomática ou Doença da Aorta

Após os passos, pode-se classificar o paciente de acordo com a Tabela 2:

Tabela 2 – Estratificação de risco no paciente hipertenso de acordo com fatores de risco adicionais, presença de lesão em órgão-alvo e de doença cardiovascular ou renal

	PAS 130 – 139 ou PAD 85 - 89	HAS Estágio I	HAS Estágio II	HAS Estágio III
Sem Fator De Risco	Sem Risco Adicional	Risco Baixo	Risco Moderado	Risco Alto
1 – 2 Fatores De Risco	Risco Baixo	Risco Moderado	Risco Alto	Risco Alto
≥ 3 Fatores De Risco	Risco Moderado	Risco Alto	Risco Alto	Risco Alto
Presença de LOA, DCV, DRC ou DM	Risco Alto	Risco Alto	Risco Alto	Risco Alto

Legenda – PAS: Pressão Arterial Sistólica / PAD: Pressão Arterial Diastólica / HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica / DCV: Doença Cardiovascular / DRC: Doença Renal Crônica / DM: Diabetes Mellitus / LOA: Lesão Em Órgão Alvo

Fonte: VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2021.

O grande objetivo durante o tratamento da hipertensão é a redução de desfechos cardiovasculares. Para isso, existem metas pressóricas gerais e específicas para algumas populações.

De acordo com a Diretriz de 2021:**• Gerais:**

No RCV baixo ou moderado: PAS <140 / PAD <90

No RCV alto: PAS 120-129 / PAD 70-79 mmHg

• Específicas:

· **Idosos > 60 anos (Brasil): Considerar Limiar De Tratamento Farmacológico**

→ Idoso frágil: Tratar se PAS ≥160 // Meta de PAS 140 - 149 // PAD 79 - 70

→ Idoso hígido: Tratar se PAS ≥140 // Meta de PAS 130 - 139 // PAD 79 - 70

· **Doença Coronariana:** → Meta de PA <130/80 (mas não inferior a 120/70 mmHg). → Evitar PAD < 70 mmHg e < 60 na MAPA, devido ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, principalmente em pacientes sem revascularização prévia, que são mais dependentes do fluxo coronariano que ocorre durante a diástole

· **Insuficiência Cardíaca (Fração de Ejeção Reduzida e Preservada)**

→ ICFER: Meta PA < 130/80 mmHg (mas não inferior a 120/70 mmHg)

→ ICFEP: Meta incerta. Recomenda-se estratégia semelhante ao de ICFER

· **Diabetes Mellitus:** → Meta < 130/80 mmHg, evitar PAS <120 mmHg

· **DRC** → Meta < 130/80 mmHg / PAS <120 mmHg (KDIGO, 2021)

· **Acidente Vascular Encefálico (após evento agudo)** → Meta PAS 120-130mmHg

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

A meta ideal para controle da pressão arterial é alvo de intensas discussões em ensaios clínicos ao longo de décadas [7]. Alguns estudos demonstram benefícios em um controle mais rigoroso da pressão arterial para diminuir desfechos cerebrais ou cardiovasculares, e outros não demonstraram tais benefícios e advogam a já tradicional meta da pressão arterial sistólica (PAS), inferior a 140 mmHg [6,7]. Evidenciam-se também, pesquisas realizadas para elucidar, comparativamente, os efeitos das metas de PAS intensiva e padrão em pessoas com 75 anos ou mais e sem diabetes [8].

No caso descrito, considerando a idade do paciente, a história de tabagismo e a presença de obesidade e dislipidemia, pode-se classificar o paciente em HAS Estágio I e de alto risco cardiovascular. De acordo com a Diretriz de Hipertensão (2021), considera-se uma meta de pressão de PAS 120-129 e PAD 70-79.

Mais recentemente, foram realizados estudos que objetivaram avaliar qual a meta pressórica para subgrupos de alto risco cardiovascular. Destacam-se o ACCORD BP realizado somente com pacientes diabéticos e o SPRINT, com pacientes de alto risco, porém sem diabetes e sem história de acidente vascular cerebral prévio. Ambos foram ensaios clínicos randomizados e controlados,

que compararam desfechos cardiovasculares e presença de eventos adversos em grupos com controle intensivo da pressão arterial (PAS<120 mmHg) versus controle padrão (PAS< 140mmHg). Enquanto o estudo ACCORD BP não mostrou benefício na redução de desfechos cardiovasculares frente ao controle intensivo, exceto pela redução na taxa de AVC, o SPRINT mostrou taxas de eventos cardiovasculares fatais e não fatais significativamente menores neste grupo [6,7].

Em relação ao estudo SPRINT, os achados atualizados confirmam os benefícios significativos do controle intensivo da PA para os desfechos primários como IAM, outras síndromes coronarianas agudas, AVC, descompensação da insuficiência cardíaca e morte por risco cardiovascular. Acerca do desfecho renal, não foi encontrado diferença naqueles com DRC de base, mas teve uma queda de 30% na TFG de pacientes que não tinham DRC de base, sendo mais presente no grupo do tratamento intensivo, como também a persistência de taxas mais altas de eventos adversos graves relacionados a lesão renal aguda nesse mesmo grupo. Ademais, a maioria dos eventos adversos agudos relacionados ao rim, foram leves e isolados, seguidos por recuperação da função renal dentro de 1 ano [7].

A partir de outro estudo realizado com a população de idosos chineses, o STEP (Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients), observou-se a diminuição da incidência de eventos cardiovasculares, naqueles cujo objetivo da pressão foi a faixa de 110 a menos de 130 mmHg em relação aqueles em que a meta foi de 130 a menos de 150 mmHg. Ressalta-se que o controle intensivo foi mais favorável quando relacionados aos desfechos secundários do que no grupo de tratamento padrão [9].

TAKE HOME A MESSAGE

A meta de controle pressórico é um tema bastante controverso e de alta repercussão em ensaios clínicos. É de grande importância, estratificar o risco cardiovascular do paciente para estabelecer metas pressóricas individualizadas a serem alcançadas a fim de diminuir desfechos cardiovasculares e eventos adversos em cada paciente.

QUADRO RESUMO:**QUADRO RESUMO 1 – Hipertensão Arterial Sistêmica**

Definição	Estratificação De Risco Cardiovascular
A Hipertensão Arterial Sistêmica é um estado clínico multifatorial representado por elevação sustentada dos níveis pressóricos (PAS ≥ 140 e/ou PAD ≥ 90 mmHg - SBC e ESC) ou (PAS > 130 e/ou PAD > 80 mmHg – AHA)	1º Passo: Classificar O Estágio 2º Passo: Pesquisar Fatores De Risco Cardiovascular 3º Passo: Pesquisar Lesões Em Órgão-Alvo 4º Passo: Pesquisar Doença Cardiovascular Estabelecida
Diagnóstico	Tratamento
<ul style="list-style-type: none"> • Medição Correta da Pressão Arterial no Consultório • MAPA ou MRPA com Alterações 	1 - Medidas Não Farmacológicas 2 - Anti-hipertensivos: <ul style="list-style-type: none"> • 1ª Linha: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina, Bloqueadores do receptor de Angiotensina, Bloqueadores de Canal de Cálcio Diidropiridínicos e Diuréticos Tiazídicos. • 2ª Linha: Espironolactona (4º droga) e 5º droga (Outras)

Fonte: VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2021.

QUADRO RESUMO 2 – Estudos Sobre Controle Pressórico Intensivo Versus Não Intensivo

CONTROLE PRESSÓRICO INTENSIVO VERSUS NÃO INTENSIVO		
ESTUDO ACCORD	ESTUDO SPRINT	ESTUDO STEP
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes Diabéticos • Não mostrou benefício em relação ao controle intensivo, exceto pelo desfecho cerebral (Desfecho secundário) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes de Alto Risco (Sem Diabetes e Sem História de AVC Prévio) • Mostrou eventos significativamente menores no grupo do tratamento intensivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes Idosos • Mostrou diminuição dos eventos cardiovasculares quando o objetivo da Pressão Arterial Sistólica foi de menor ou igual a 110 mmHg • Revelou que o controle intensivo foi favorável aos desfechos secundários

Fonte: The Accord (2010), The Sprint (2015) e Step (2021)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021
2. DE BRITO, S. F. L. *et al.* Mecanismos de regulação da pressão arterial. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 43969-43986, 2021
3. DOS SANTOS, Marcos Vinícius Ribeiro *et al.* Adesão ao tratamento anti-

- hipertensivo: conceitos, aferição e estratégias inovadoras de abordagem. **Rev Bras Clin Med.** São Paulo, v. 11, n. 1, p. 55-61, 2013
4. FIÓRIO, C. E. *et al.* Prevalência de hipertensão arterial em adultos no município de São Paulo e fatores associados. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.23, 2020
 5. LOBO, L. A. C. *et al.* Tendência temporal da prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, 2017
 6. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. **New Eng J Med** 362:1575-85, 2010
 7. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. **New Eng J Med** 373:2103-16, 2015
 8. WILLIAMSON, J. D. *et al.* Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 315, n. 24, p. 2673-2682, 2016
 9. ZHANG, W. *et al.* Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 14, p. 1268-1279, 2021.

COVID-19: CORTICOTERAPIA

Stéffany Gadelha de Macêdo Machado, Maria Fernanda Lucena Karbage, Mario Vilany Gomes Bonfim Oliveira

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan na China, deu-se início a uma das maiores pandemias enfrentadas a nível mundial, causada pela infecção pelo coronavírus SARS-CoV-2, a COVID-19. O número de casos em todo o mundo ultrapassa 500 milhões, tendo causado mais de 6 milhões de mortes. A pandemia pelo novo coronavírus afetou diversos países e provocou o colapso de sistemas de saúde de forma global. A rápida disseminação mundial deve-se à liberação de partículas virais ainda na fase pré-sintomática da infecção, fato que diferencia o SARS-CoV-2 de outras variantes do vírus [1,2].

No Brasil, o primeiro caso confirmado de COVID-19 foi em 26 de fevereiro de 2020. Conforme boletim epidemiológico do Ministério da Saúde divulgado em abril de 2022, foram confirmados 30.145.192 casos e 661.220 óbitos por COVID-19, ficando atrás apenas dos Estados Unidos em relação ao número acumulado de óbitos. Os impactos causados pela pandemia transcendem o setor de saúde, afetando a sociedade em todos os âmbitos e mudando a sua forma de viver [2]. A maioria dos casos é assintomática ou manifesta apenas sintomas leves, entretanto, uma parcela significativa necessita de ventilação mecânica (VM) prolongada em decorrência da evolução para insuficiência respiratória [3].

Diante disso, buscou-se estudar tratamentos eficazes para diminuir os impactos causados pela COVID-19, entre os quais estão os corticoides, tema deste capítulo, que se mostraram relevantes na diminuição da mortalidade.

CASO CLÍNICO

Paciente, 52 anos, portador de obesidade e diabetes tipo 2, em uso de metformina, iniciou quadro de febre, tosse seca e odinofagia. Após 2 dias, preocupado com a possibilidade de infecção pela COVID-19, fez por conta própria teste rápido molecular em amostra de swab nasal em farmácia próxima de sua residência, tendo resultado positivo. Buscou atendimento médico, sendo prescrito dipirona e prednisona 20mg/dia. Após 8 dias do início do quadro, apresentou dispneia em repouso, buscando atendimento médico.

FISIOPATOLOGIA

O mecanismo de invasão celular pelo SARS-CoV-2 mais estudado é através da proteína da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2). Tal proteína é encontrada no epitélio nasal, brônquico e alveolar, bem como em órgãos como coração, córnea, esôfago, íleo, cólon, fígado, vesícula biliar, rins e testículos. Essa

distribuição ampla pode explicar o acometimento viral nos sistemas e resposta inflamatória generalizada. A partir da proteína S do envelope viral há ligação com a ECA 2 da membrana celular e, conseqüente, internalização na célula [4].

Uma das funções da ECA2 nos pulmões é proteger contra a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e lesão pulmonar aguda através da redução da inflamação local. A ligação da SARS-CoV (a etiologia viral da primeira pandemia de SARS) com a ECA2, provoca endocitose e reduz os níveis dessa proteína na membrana celular. Esse tipo de entrada viral leva a um aumento nos níveis de angiotensina II e uma diminuição na ECA2, o que poderia explicar o cenário de citocinas pró-inflamatórias pulmonares e a SDRA observada no COVID-19, visto que o SARS-CoV-2 mostra-se muito semelhante ao SARS-CoV [4].

Ademais, as alterações no sistema complemento propiciam a desregulação das vias de coagulação e inflamação sistêmica de maior duração. Desse modo, a presença de trombose é marcante nos pulmões de pacientes com COVID-19, observando-se na histologia pulmonar a deposição de componentes do complemento, como C5-9 e C4-d [3].

CLÍNICA

Como indicado na nomenclatura SARS-CoV-2, coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave, muitos dos pacientes apresentam dispneia. Junto à dispneia, os sintomas incluem tosse e febre, os quais podem persistir por mais de 10 dias. Além disso, é frequente o surgimento de mialgia, fadiga, anosmia e ageusia. Porém, cerca de 20% dos casos são completamente assintomáticos [4]. O período de incubação da COVID-19, que é tempo entre a exposição ao vírus e o início dos sintomas, varia de 5 a 6 dias, mas pode estender-se até 14 dias. Durante este intervalo, os indivíduos infectados são aptos a transmitir o vírus a pessoas suscetíveis [5].

As complicações imediatas ocorrem por volta da segunda semana de infecção, como sepse, SDRA e síndrome de liberação de citocinas (SLC), as quais podem acarretar necessidade de ventilação mecânica (VM). Além disso, por volta do décimo ao vigésimo dia de doença, costumam surgir as afecções cardíacas e renais agudas. Casos graves de COVID-19 com lesão orgânica apresentaram marcadores inflamatórios significativamente elevados, entre eles proteína C reativa, ferritina, interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) [3,4].

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de COVID-19 baseia-se na suspeita clínica com posterior coleta de exames de detecção viral. Os pacientes com sintomas compatíveis podem realizar o RT-PCR, a partir de amostra coletada na via aérea superior por

swab de nasofaringe, além dos testes moleculares rápidos [5].

Em relação aos exames de imagem, na tomografia computadorizada (TC) o achado típico caracteriza-se por opacificações pulmonares bilaterais em vidro fosco, geralmente localizadas posteriormente, as quais representam áreas de inflamação ativa em regiões com consolidações. Nesse contexto, percebe-se a infrequência de alterações como cavitações, derrame pleural, enfisema e fibrose [4].

Quanto aos achados laboratoriais, pode-se observar leucopenia, linfopenia e hipoalbuminemia, bem como a elevação de marcadores inflamatórios, entre eles proteína c reativa, velocidade de hemossedimentação (VHS) e d-dímero [4].

TRATAMENTO

Por algum tempo, o tratamento foi baseado em sintomáticos e suporte clínico. A depender da gravidade, o tratamento hospitalar incluía oxigenoterapia, ventilação mecânica, uso de dispositivos de ventilação não invasiva com pressão positiva como elmoterapia, posição prona no leito e outros cuidados clínicos aplicados em cada caso.

Algumas medicações como Azitromicina e Hidroxicloroquina foram bastante utilizadas, porém estudos mostraram que não eram eficazes, não devendo ser prescritas na COVID-19. Buscou-se, então, estudar a ação de corticoides e antivirais que pudessem ser usados no combate à COVID-19, bem como desenvolver vacinas como ação preventiva [4,5].

Um dos antivirais estudados é o Remdesivir, que se mostrou eficaz contra o SARS-CoV-2. Tal medicamento promoveu redução do tempo de recuperação de 15 para 10 dias, além de reduzir a mortalidade em 50%. A indicação direciona-se aos pacientes a partir de 12 anos que pesem pelo menos 40 kg, com posologia de 5 dias para casos leves a moderados e 10 dias para casos graves em uso de ventilação mecânica [4].

Alternativas também foram analisadas, como o Tocilizumabe, anticorpo monoclonal contra IL-6, que não demonstraram eficácia na redução da mortalidade ou do índice de intubação. O Ruxolitinib, inibidor da JAK (iJAK), destacou-se por promover redução dos níveis inflamatórios e melhora clínica [4].

CORTICOTERAPIA

Devido à intensa resposta inflamatória causada pelo SARS-CoV-2, buscou-se estudar os benefícios do uso de corticoides como tratamento na COVID-19. Em uma metanálise de *Pasin et al* de 2021, foram pesquisados e examinados ensaios clínicos randomizados sobre corticoterapia para avaliar o efeito na sobrevida de subgrupos de pacientes com COVID-19 que requerem

diferentes suportes respiratórios. Incluiu-se qualquer ensaio clínico randomizado já realizado com corticosteroides em pacientes com COVID-19, não sendo imposta nenhuma restrição de idioma. As bases de dados de busca foram: BioMedCentral, PubMed, Embase, medRxiv, bioRxiv e o Cochrane Central Register of Controlled Trials. Os critérios de inclusão consistiram na alocação aleatória para tratamento (corticosteroides versus qualquer comparador sem restrições de dose ou tempo de administração) envolvendo pacientes com insuficiência hipoxêmica aguda ou pneumonia relacionada à infecção por Covid 2019. Já os critérios de exclusão foram: publicações duplicadas, pacientes menores de 18 anos e falta de dados sobre todos os desfechos de interesse. O desfecho primário foi a taxa de mortalidade no acompanhamento mais longo disponível. Como desfechos co-primários, optou-se pela taxa de mortalidade de pacientes ventilados mecanicamente e pacientes que não receberam oxigenoterapia. Por fim, o desfecho secundário foi a necessidade de ventilação mecânica [6].

Foram encontrados nesse estudo de *Pasin et al* 1168 ensaios clínicos, dos quais 5 artigos foram selecionados para avaliação, tendo um total de 7.692 pacientes, dos quais 2.835 receberam corticosteroides e 4.837 receberam tratamento padrão. A análise mostrou que a mortalidade geral foi significativamente menor nos grupos tratados com corticosteroides: 28% no grupo de controle x 26% no grupo de corticosteroides (RR = 0,89 / IC 95% 0,82-0,96, p para efeito 0,003, I₂ = 0%), com os cinco ensaios incluídos. A mortalidade no contexto dos pacientes que necessitaram de ventilação mecânica foi de 42% no grupo de corticosteroides contra 48% no grupo controle (RR = 0,85 / IC 95% 0,72-1,00, p para o efeito 0,05, I₂ = 58%). Em relação ao uso de corticosteroides em pacientes sem necessidade de oxigênio, o estudo mostrou que houve aumento da mortalidade no subgrupo que fez esse uso. Os pacientes tratados tiveram um risco significativamente menor de necessidade de ventilação mecânica. Esse estudo foi a primeira metanálise de ensaios clínicos randomizados que mostrou que o efeito dos corticoides na sobrevida do paciente dependia da gravidade da doença. Concluiu-se que o uso de tal medicação tem efeitos prejudiciais na sobrevida de pacientes que não necessitam de oxigênio, com um número necessário para dano de 29; pacientes em respiração espontânea tratados com corticosteroides tinham menos necessidade de VM, porém, maior taxa de mortalidade [6].

Um dos estudos mais relevantes de corticoterapia na COVID-19 é o RECOVERY, que foi incluído na metanálise descrita acima. Consistiu em um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, realizado em 176 organizações do Serviço Nacional de Saúde no Reino Unido. Pacientes internados devido Covid-19 foram aleatoriamente designados para receber dexametasona oral ou intravenosa. Foram elegíveis para estudo pacientes com suspeita clínica ou

confirmação laboratorial de COVID-19 e que não possuíam nenhum histórico médico de risco substancial se participassem do estudo. O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas dentro de 28 dias após a randomização. Os desfechos secundários foram: tempo até a alta hospitalar e, entre os pacientes que não receberam ventilação mecânica invasiva no momento da randomização, o recebimento subsequente de ventilação mecânica invasiva (incluindo oxigenação por membrana extracorpórea) ou óbito. O uso da dexametasona reduziu a mortalidade nos pacientes com sintomas por mais de 7 dias, mas não entre aqueles com um início de sintomas mais recente. Entre os que não estavam recebendo IOT na randomização, a taxa dos que progrediram para IOT ou óbito foi menor no grupo de dexametasona comparado ao grupo controle, bem como a interrupção bem-sucedida da IOT foi mais provável no grupo de dexametasona do que no grupo de tratamento usual. Portanto, concluiu-se que a Dexametasona (na dose de 6 mg/dia por até 10 dias) reduz a mortalidade em 28 dias em pacientes com COVID-19 que estão recebendo suporte respiratório. Não houve evidência de benefício entre os pacientes que não estavam recebendo oxigenoterapia na randomização e os resultados foram consistentes com possível dano [3].

Outro estudo relevante foi o CODEX, que consistiu em um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, com 41 unidades de terapia intensiva no Brasil, sendo avaliada a eficácia da dexametasona intravenosa em pacientes com SDRA moderada a grave devido à COVID-19. Buscou-se estudar se a dexametasona aumentaria o número de dias de vida e de dias livres de ventilação mecânica durante os primeiros 28 dias. A dose utilizada foi de 20 mg de dexametasona intravenosa uma vez ao dia por 5 dias, seguido por 10 mg por via intravenosa uma vez ao dia por 5 dias adicionais ou até a alta da UTI, o que ocorrer primeiro. O número médio de dias vivos e sem ventilação mecânica durante os primeiros 28 dias foi significativamente maior no grupo de dexametasona do que no grupo de tratamento padrão, porém, não houve diferença significativa na mortalidade nem em dias livres de UTI [7].

Em um ensaio clínico de Jeronimo et al, estudo duplo-cego, controlado por placebo, randomizado em serviço terciário em Manaus, Brasil, com amostra de 416 pacientes, observou-se a mortalidade em 28 dias com o uso de metilprednisolona intravenosa 0,5mg/kg duas vezes ao dia por 5 dias. Os resultados deste estudo sugerem que um curto período de metilprednisolona em pacientes hospitalizados com COVID-19 não reduziu a mortalidade na população geral [8].

A hidrocortisona também foi estudada como possibilidade terapêutica na COVID-19. REMAP CAP foi um estudo envolvendo 121 centros clínicos na Austrália, Canadá, França, Irlanda, Holanda, Nova Zelândia, Reino Unido e

Estados Unidos, tendo como objetivo determinar se a hidrocortisona melhora o resultado para pacientes com COVID-19 grave. Foi administrado um curso fixo de 7 dias de hidrocortisona intravenosa (50 mg ou 100 mg a cada 6 horas), um curso dependente de choque (50 mg a cada 6 horas quando o choque era clinicamente evidente) ou sem hidrocortisona (grupo controle). O desfecho primário foi a quantidade de dias sem suporte de órgão (dias de vida e sem suporte respiratório ou cardiovascular na UTI) em 21 dias. Concluiu-se que, entre os pacientes com COVID-19 grave, o tratamento com um curso de dose fixa de 7 dias de hidrocortisona ou dosagem dependente de choque de hidrocortisona, em comparação com nenhuma hidrocortisona, resultou em 93% e 80% de probabilidades de superioridade em relação a chances de melhora nos dias sem suporte de órgão em 21 dias. No entanto, o estudo foi interrompido precocemente e a amostra de pacientes foi pequena [9].

Dequin et al também avaliou o efeito da hidrocortisona na falha do tratamento no dia 21 em pacientes criticamente enfermos com SDRA por coronavírus. Essa falha foi definida como morte ou suporte respiratório persistente. Esse ensaio mostrou que em pacientes com COVID-19 e insuficiência respiratória aguda, a hidrocortisona em baixa dose, em comparação com o placebo, não reduziu significativamente a falha do tratamento no dia 21. No entanto, o estudo foi interrompido precocemente e provavelmente a amostra foi insuficiente para encontrar uma diferença estatística e clinicamente importante no resultado primário [10].

Em síntese, os estudos mostram que o uso de baixas doses de corticoides por curto período causou interferência positiva na história natural da doença, contribuindo no tratamento da SARS-CoV-2. De acordo com o estudo de maior relevância, RECOVERY, a recomendação do NIH, aos pacientes com COVID-19 internados em uso de oxigenação suplementar, é o uso da dexametasona 6mg uma vez ao dia por 10 dias [3,4].

Vale ressaltar que altas doses ou uso prolongado de corticoides promovem alterações metabólicas, remodelamento ósseo e supressão do sistema imunológico. Desse modo, pacientes sob esquemas crônicos de corticoides não estão imunes à infecção pelo SARS-CoV-2 ou a evolução para quadros graves. Além disso, tal droga retarda a depuração viral, portanto casos leves de COVID-19 podem ser agravados pelo uso de corticoides [4].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

O paciente foi atendido em emergência, sendo diagnosticado com insuficiência respiratória causada pela COVID-19, sendo intubado e iniciada ventilação mecânica com posterior transferência para UTI. Foi iniciada

dexametasona 6mg uma vez ao dia, medicação administrada por 10 dias. Paciente evoluiu com lesão renal aguda, necessitando de terapia dialítica. Evoluiu com melhora gradual de quadro respiratório, sendo extubado no 11º dia de internamento. Continuou em cuidados clínicos, sendo transferido de UTI para enfermaria. Apresentou melhora da função renal, não necessitando mais de diálise. Realizado desmame de oxigenoterapia com sucesso. Paciente recebeu alta hospitalar.

TAKE HOME MESSAGE

- O uso de corticóides no tratamento da COVID-19, especialmente nos casos graves sob demanda de VM, mostrou-se benéfico na redução da mortalidade e do tempo de VM necessário.
- Todavia, os casos leves, sem necessidade de oxigenoterapia, apresentaram pior prognóstico após o uso de corticóides, apesar da droga reduzir a necessidade de VM.

QUADRO RESUMO

Fisiopatologia
Infecção pelo SARS-CoV-2 -> Invasão celular através da ECA2 -> A resposta inflamatória generalizada decorre da ação de citocinas e da desregulação do sistema complemento
Quadro Clínico
Tosse, Febre, Mialgia, Anosmia, Ageusia Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) Manifestações relacionadas a eventos trombóticos
Diagnóstico
Suspeita clínica RT-PCR, Testes moleculares rápidos TC de tórax com presença de vidro fosco
Tratamento
Sintomáticos, Suporte clínico Antivirais Corticoide
Corticoterapia
Dexametasona é benéfica para quadros sob oxigenação suplementar Posologia: Dexametasona 6mg uma vez ao dia por 10 dias

Autoria: Stéffany Gadelha de Macêdo Machado; Maria Fernanda Lucena Karbage; Mario Vilany Gomes Bonfim Oliveira. 2022.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VAN PAASSEN, Judith et al. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 1-22, 2020
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial: Doença pelo Coronavírus – COVID-19: Semana Epidemiológica 52 26/12 a 1/1/2022. *In: Boletim Epidemiológico Especial: Doença pelo Coronavírus – COVID-19*. [S. l.], 6 jan. 2022
3. TRC GROUP et al. The RECOVERY Collaborative Group Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, p. 693-704, 2021
4. IZDA, Vladislav; JEFFRIES, Matlock A.; SAWALHA, Amr H. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. **Clinical Immunology**, v. 222, p. 108634, 2021
5. PARASHER, Anant. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. **Postgraduate medical journal**, v. 97, n. 1147, p. 312-320, 2021
6. PASIN, Laura et al. Corticosteroids for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with different disease severity: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v. 35, n. 2, p. 578-584, 2021
7. TOMAZINI, Bruno M. et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. **JAMA**, v. 324, n. 13, p. 1307-1316, 2020
8. JERONIMO, Christiane Maria Prado et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a randomized, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 9, p. e373-e381, 2021
9. ANGUS, Derek C. et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. **JAMA**, v. 324, n. 13, p. 1317-1329, 2020
10. DEQUIN, Pierre-François et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 324, n. 13, p. 1298-1306, 2020

COVID-19: DIAGNÓSTICO E PREDITORES DE GRAVIDADE

Antonio Igor Taumaturgo Dias Soares, Josevaldo Monteiro Maia Filho, Ana Paula Pires Lazaro

INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos de um grupo incomum de casos de pneumonia na cidade de Wuhan, China, surgiram em dezembro de 2019, anunciando uma pandemia global [2].

Desde então, vários centros de pesquisa internacionais têm estado envolvidos em esforços colaborativos para a compreensão da história natural de um novo coronavírus (COVID-19), abrangendo estratégias de diagnóstico, identificação, avaliação de tratamentos seguros e eficazes, bem como o desenvolvimento de vacinas [2].

CASO CLÍNICO

Um homem de 50 anos, obeso, previamente hipertenso, dá entrada no pronto-socorro com 02 dias de piora de dispneia. Além disso, tem história de febre, tosse e fadiga há 01 semana. Sua temperatura é de 39,5 °C, a frequência cardíaca de 110 batimentos por minuto, a frequência respiratória de 24 respirações por minuto e a pressão arterial de 130/60 mmHg. A saturação de oxigênio é de 87% em ar ambiente. Ele parece gravemente doente. A contagem de leucócitos é de 7.300/mm³ com linfopenia. A radiografia de tórax mostra opacidades bilaterais irregulares no parênquima pulmonar.

DISCUSSÃO

Epidemiologia

O coronavírus é responsável por infecções em humanos desde a década de 60. Recentemente, em dezembro de 2019, surgiu um novo grupo de coronavírus na China, que logo se disseminou pela Europa e, em seguida, para outros continentes.

No final do mês de fevereiro de 2022, havia no mundo mais de 423 milhões casos confirmados de infecção por COVID-19. No Brasil, mais de 28 milhões de casos e 644 mil óbitos.

Fatores de risco para doença grave

A doença grave pode ocorrer em indivíduos saudáveis de qualquer idade, mas ocorre, predominantemente, em adultos com idade avançada ou em certas comorbidades médicas subjacentes. Características demográficas específicas e anormalidades laboratoriais também foram associadas a doenças graves. São

discutidos a seguir.

1. Idade

Indivíduos de qualquer idade podem adquirir a infecção por SARS-CoV-2, embora adultos de meia-idade ou mais velhos tenham maior probabilidade de ter doença grave.

Da mesma forma, estudo realizado na China evidenciou que a taxa de hospitalização por COVID-19 aumentou com a idade, especificamente, uma taxa de 1% em pacientes de 20 a 29 anos, 4% para aqueles de 50 a 59 anos e 18% para aqueles com mais de 80 anos [16].

2. Comorbidades

Comorbidades e outras condições que têm sido associadas a doenças graves e mortalidade incluem [5,9,17,27,29]:

- Doença cardiovascular
- Diabetes mellitus
- Hipertensão
- Doença pulmonar crônica
- Doença renal crônica
- Obesidade
- Tabagismo

Em um estudo italiano, com 355 pacientes que morreram com COVID-19, o número médio de comorbidades pré-existentes foi de 2,7. Apenas 03 pacientes não tinham doença subjacente [13].

A obesidade tem sido consistentemente relatada como um dos fatores de risco mais importantes relacionados à evolução grave e mortalidade pela doença do novo coronavírus.

O SARS-CoV-2 penetra nas células humanas por meio da ligação direta com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) na superfície celular. Os obesos demonstram hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e níveis mais elevados de ACE2, o que está implicado em piores desfechos na infecção por COVID-19 [1,11].

A expressão do ECA2 no tecido adiposo é maior do que no pulmão, um dos principais órgãos-alvo afetados pela COVID-19, sugerindo que o tecido adiposo pode ser mais vulnerável à infecção por COVID-19 [10].

Além disso, a obesidade tem associação com os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, incluindo síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão, com efeitos adversos na estrutura e função cardiovascular [12,13].

A obesidade também está associada ao comprometimento da função

pulmonar, com diminuição do volume de reserva expiratória, capacidade funcional e complacência do sistema respiratório [8].

3. Exames Laboratoriais

Características laboratoriais particulares também foram associadas a desfechos desfavoráveis. Estes incluem [5,7,14,23,26]:

- Linfopenia
- Trombocitopenia
- Elevação de enzimas hepáticas
- Lactato desidrogenase elevado (LDH)
- Marcadores inflamatórios elevados (por exemplo, proteína C reativa [PCR], ferritina) e citocinas inflamatórias (ou seja, interleucina 6 [IL-6] e fator de necrose tumoral [TNF] -alfa)
- Dímero D elevado (> 1 mcg / mL)
- Alteração de provas de coagulação
- Troponina elevada
- Elevada Creatina Fosfoquinase (CPK)
- Lesão renal aguda

4. Fatores Genéticos

Os fatores genéticos do hospedeiro também estão sendo avaliados para associações com doença grave [24]. Um estudo de associação do genoma identificou uma relação entre polimorfismos nos genes que codificam o grupo sanguíneo ABO e insuficiência respiratória de COVID-19, sendo o tipo sanguíneo A associado a um risco mais alto. O tipo O foi associado a um menor risco de infecção e doença grave [19].

Testes Diagnósticos

A expansão da capacidade, rendimento, velocidade de resultados, desempenho analítico e posicionamento regional de tecnologias de testes diagnósticos se tornou urgente pois, se bem-sucedida, pode contribuir de maneira importante para os esforços de contenção da pandemia COVID-19 [2].

O diagnóstico atual de infecção aguda por SARS-CoV-2 depende de testes que detectam RNA viral ou antígenos virais [3]. A maioria dos métodos existentes para o teste de COVID-19 usa testes de reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) que detectam sequências de ácido nucleico específicas para SARS-CoV-2. Esses testes são altamente sensíveis e específicos quando conduzidos em laboratórios especializados com protocolos padronizados, mas requerem uma grande quantidade de equipamentos

complexos, aprovações regulatórias para as operações do laboratório e liderança e técnicos qualificados do laboratório. Os resultados geralmente levam tempo para ficarem disponíveis, com janelas que variam de horas a dias, e a necessidade de transporte das amostras para um laboratório especializado leva a mais atrasos. Por essa razão, os testes de diagnóstico molecular de baixa complexidade com resposta rápida têm vantagens práticas substanciais [22].

Os testes de antígeno funcionam detectando a presença de proteínas virais e podem fornecer resultados rápidos, semelhantes à forma como os testes de gravidez funcionam [22]. Contudo, têm menor sensibilidade do que a maioria dos ensaios baseados em ácido nucleico [18].

Testes sorológicos que detectam a resposta de anticorpos não são adequados para o diagnóstico de infecção aguda, uma vez que os anticorpos humanos não são formados até 02 a 03 semanas após a infecção viral. Portanto, seu principal uso é documentar a exposição anterior ao vírus [20].

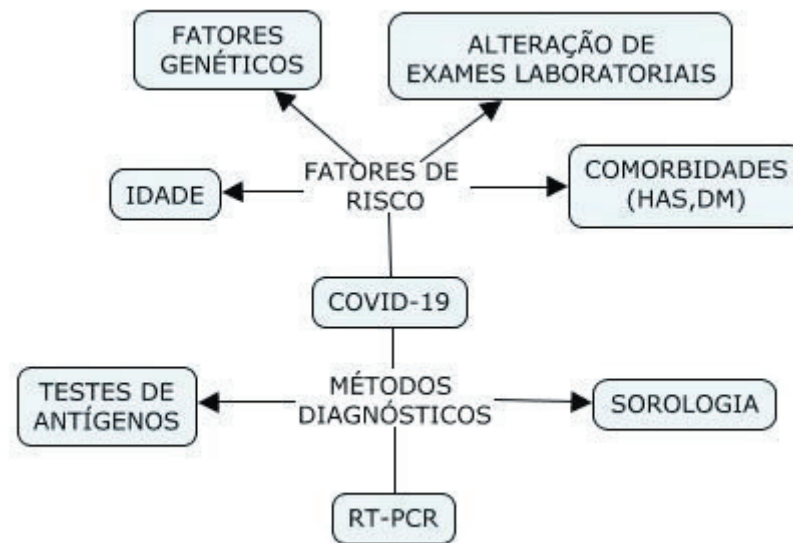
FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

O paciente descrito no caso clínico é portador de dois fatores de risco importantes - obesidade e hipertensão - comorbidades associadas a uma evolução mais grave de COVID-19. Um aspecto importante do cuidado é o monitoramento cuidadoso de seu estado respiratório para determinar se a intubação endotraqueal é apropriada. Se a ventilação mecânica for iniciada, o médico deve aderir a uma estratégia de ventilação de proteção pulmonar. Sedação profunda com agentes bloqueadores neuromusculares e posicionamento prona devem ser considerados se houver desenvolvimento de hipoxemia refratária. Anticoagulantes profiláticos devem ser administrados para prevenir trombose. A dexametasona deve ser iniciada, pois dados de um ensaio clínico randomizado mostram redução da mortalidade [6].

TAKE HOME MESSAGE

A COVID-19 é uma doença nova e ainda cercada de incertezas. Ao longo desses primeiros anos de pandemia, houve um grande aprendizado sobre sua fisiopatologia e sobre sua evolução mais grave em pacientes com condições específicas (hipertensão, diabetes, obesidade), evidenciando a importância ainda maior de políticas públicas com ações preventivas e de promoção à saúde. Além disso, o desenvolvimento de testes cada vez mais eficientes e sua correta aplicação, se mostrou de grande ajuda para a contenção de novos surtos.

QUADRO RESUMO



Autoria: SOARES, A. I. T. D. 2022

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. BORNSTEIN S.R. Dalan R. Hopkins D. Mingrone G. Boehm B.O. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol*. 2020.16: 297-298
2. BRUCE J, et al. Rapid Scaling Up of Covid-19 Diagnostic Testing in the United States — The NIH RADx Initiative. *N Engl J Med* 2020. 383:1071-1077
3. CHENG MP, et al. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2: a narrative review. *Ann Intern Med* 2020.172:726-734
4. Coronavírus Brasil, 2022. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em 20 fev. 2022, às 16:30:40
5. CUNNINGHAM JW, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020
6. BERLIN David A., et al. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. 383:2451-2460
7. DEL VALLE DM, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 2020. 26:1636
8. DIETZ W. Santos-Burgoa C. Obesity and its implications for COVID-19 mortality [published online ahead of print April 1, 2020]. (*Obesity (Silver Spring)*)19. Wu C, CHEN X, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020. 180:934

9. HARRISON SL, et al. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med* 2020. 17: e1003321
10. JIA X, et al. Two things about COVID-19 might need attention. *Preprints* 2020.2020020315
11. LAKKIS J.I. Weir M.R. Obesity and kidney disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018. 61: 157-167
12. LAVIE C.J. Laddu D. Arena R. Ortega F.B. Alpert M.A. Kushner R.F. Healthy weight and obesity prevention: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol.* 2018. 72: 1506-1531
13. LAVIE C.J. Sanchis-Gomar F. Henry B.M. Lippi G. COVID-19 and obesity: links and risks. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2020. (in press)
14. LIAO D, et al. Hematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematology* 2020. 7: e671
15. ONDER G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020. 323:1775
16. Our World in Data, 2022. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/covid-cases>>. Acesso em 20 fev. 2022, às 16:30:30
17. PETRILLI CM, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020. 369:m1966
18. PRENDERGAST C, Papenburg J. Rapid antigen-based testing for respiratory syncytial virus: moving diagnostics from bench to bedside? *Future Microbiol* 2013. 8:435-444
19. RAY JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020
20. SETHURAMAN N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020.323:2249-2251
21. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2020. 383:1522
22. SHERIDAN C. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. *Nat Biotechnol* 2020. 38:515-518
23. SHI S, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020. 5:802
24. VAN DER MADE CI, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men with Severe COVID-19. *JAMA* 2020

25. VERITY R, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020. 20:669
26. WANG D, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. 323:1061
27. WILLIAMSON EJ, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020. 584:430
28. WU Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. 323:1239
29. ZHOU F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020. 395:1054

COVID-19: EPIDEMIOLOGIA, TRANSMISSÃO E RESPOSTA IMUNE

Carlos Wellington Machado De Melo, Afonso Rocha Eisele, Kristopherson Lustosa Augusto

INTRODUÇÃO

Ao longo da história, infecções de trato respiratório superior representaram as doenças mais comuns da humanidade, afetando indivíduos independentemente de sexo e idade. Essas afecções são tipicamente causadas por vários microrganismos, incluindo uma variedade de bactérias e viroses como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, Influenza A ou B (“flu”), Vírus Sincicial Respiratório, parainfluenza, coronavírus, adenovírus e outros. No entanto, os coronavírus e a Influenza A ou B são os responsáveis por terem causado alguns dos surtos mais sérios e prolongados no passado, por terem uma maior infectividade e capacidade de causar sintomas graves, especialmente em pessoas com idade avançada. Tipicamente, pandemias ocorrem quando uma nova cepa de vírus atinge uma determinada população e promove uma infecção generalizada antes das pessoas adquirirem a imunidade necessária para combatê-la. Algumas dessas causadas por vírus associados ao trato respiratório estão em evidência abaixo [1].

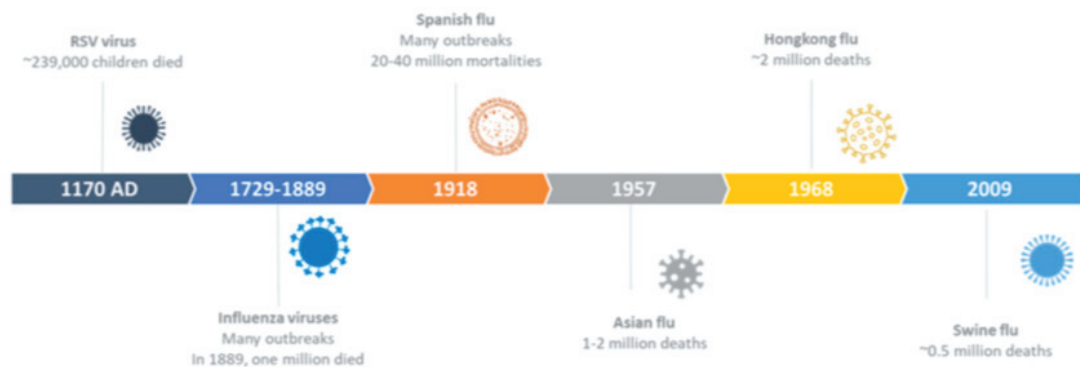


Figura 1. Epidemias de Vírus. Khan M, Adil SF, Alkhatlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, Khan ST. COVID-19: A Global Challenge with Old History, *Epidemiology and Progress So Far*. *Molecules*. 2020 Dec 23;26(1):39. doi: 10.3390/molecules26010039. PMID: 33374759; PMCID: PMC7795815.

EPIDEMIOLOGIA

Em 12 de janeiro, uma nova forma de Beta Coronavírus foi declarada como o agente causador da doença e a infecção foi denominada COVID-19. A infecção foi declarada como emergência internacional de saúde pública pela OMS em 30 de janeiro de 2020. Em 10 de março, mais de 48.000 casos foram confirmados e aproximadamente 3.000 mortes relatadas em todo o mundo. Finalmente, em 11 de março de 2020, a OMS declarou a COVID-19 como uma pandemia [2].

Inicialmente, os indivíduos que consumiram os animais contaminados

ou visitaram o mercado de frutos do mar foram os primeiros a contrair o novo coronavírus - não se sabia ao certo se a transmissão ocorreria apenas com o contato dos animais ou de alguma outra forma [1]. O primeiro estudo em larga escala que apontou a possibilidade de transmissão de humano para humano foi de Liu et al., o qual constatou que a principal hipótese para o surgimento de uma epidemia de SARS-CoV 2 na cidade de Shenzhen, China, foi a transmissão na comunidade e intrafamiliar. Além disso, indicou que os profissionais da equipe de UTI estavam sob risco de exposição substancial pelos seguintes motivos: ambiente altamente contagioso com múltiplas vias de transmissão, dose de alta exposição viral, longas horas de contato diário e permanência na UTI [3].

Notavelmente, as taxas de transmissão e letalidade não são as mesmas entre os países, etnias e idades. Por exemplo, Israel e Chile possuíam uma taxa de letalidade de aproximadamente 0,1% enquanto na Itália a taxa chegava a 14% (note que essas são estimativas baseadas em números relatados pela OMS em 8 de maio de 2020, e não levam em consideração assintomáticos ou aqueles infectados que não foram testados). Diversos fatores contribuíram para essa diferença estatística, como o estágio do surto, a densidade populacional, as estratégias de saúde pública e a estrutura etária do país [4]. Deve-se enfatizar, ainda, que não existe um valor único para a taxa de letalidade (número de mortes/número de casos confirmados) para qualquer doença em particular. A taxa de letalidade varia de acordo com o local e normalmente muda com o tempo. Observe o gráfico 1 com a variação da taxa ao longo do tempo em diversos países [14].

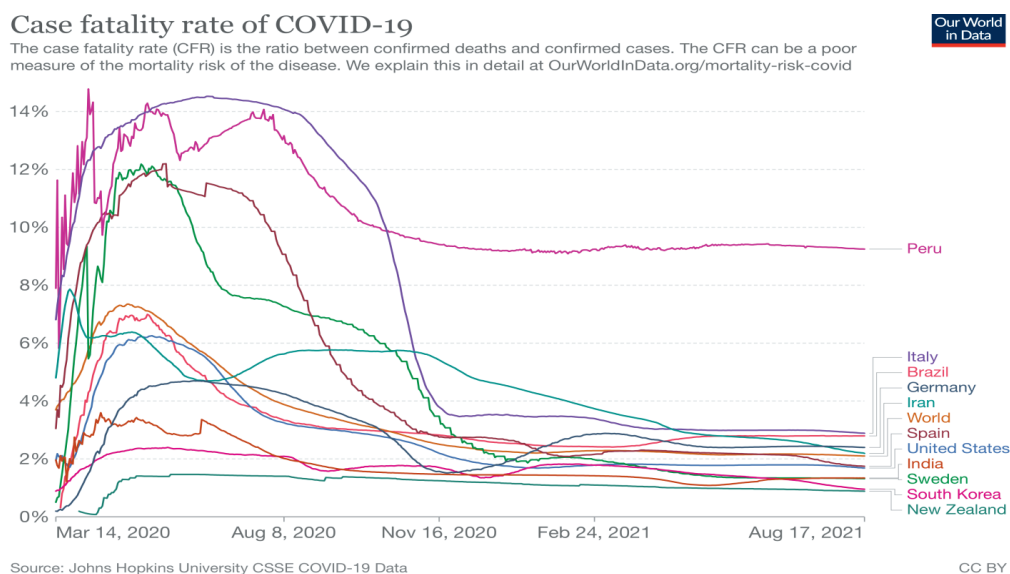


Gráfico 1: Taxa de letalidade. (razão entre o número de mortes e o número de casos confirmados). Hannah Ritchie, Edouard Mathieu, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Esteban Ortiz-Ospina, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Diana Beltekian and Max Roser (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". *Published online at OurWorldInData.org*. Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/coronavirus>' [Online Resource]

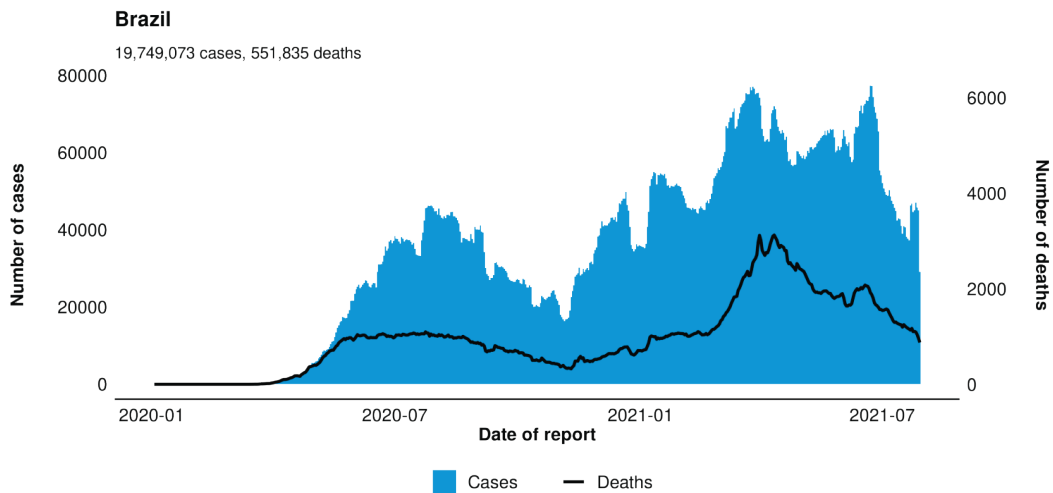


Gráfico 2: Taxa de letalidade por COVID-19 no Brasil. WHO COVID-19 Explorer. Geneva: World Health Organization, 2020. Available online: <https://worldhealthorg.shinyapps.io/covid/> (last cited: July 29, 2021)

Além das características políticas, demográficas e populacionais que interferem na taxa de mortalidade, a diferença etária também possui amplas variações na gravidade dos sintomas, taxa de transmissão e mortalidade dos pacientes. Um risco menor é observado em pacientes menores de 19 anos com mortalidade variando entre 0% a 0,1%, enquanto em indivíduos na faixa de idade de 74 a 84 anos esse número pode variar de 4,3% a 10,5%. O maior risco é observado em pacientes acima de 85 anos com uma mortalidade de 10,4-27,3% [4].

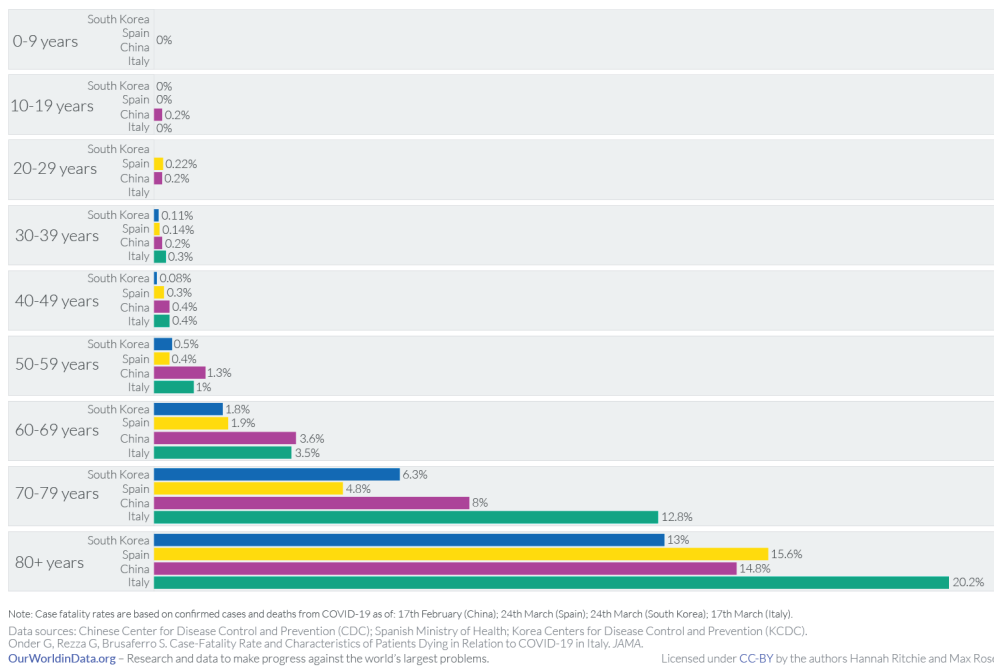


Gráfico 3. Taxa de letalidade por idade. Hannah Ritchie, Edouard Mathieu, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Esteban Ortiz-Ospina, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Diana Beltekian and Max Roser (2020) - “Coronavirus Pandemic (COVID-19)”. *Published online at OurWorldInData.org*. Retrieved from: ‘<https://ourworldindata.org/coronavirus>’ [Online Resource]

VARIANTES DO SARS-COV2

Nos últimos meses, o mundo se deparou com o surgimento e as rápidas disseminações das novas variantes do SARS-CoV 2 [8]. Todos os vírus sofrem mutação, mas 4 variantes do SARS-CoV têm causado uma maior aflição das autoridades de saúde. A OMS as designou como as variantes de preocupação. As novas mutações do coronavírus são estas: Alpha (B.1.1.7), Gama (P.1), Beta (B.1.351) e Delta (B.1.617.2) [8]. Em setembro de 2020, um novo coronavírus foi identificado no sul na Inglaterra, e, deste então, tem se espalhado para diversos países. Em 21 de janeiro de 2021, o grupo inglês NERVTAG (*New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group*) emitiu um documento descrevendo os resultados de várias análises genômicas de B.1.1.7. A variante carrega 17 mutações no seu genoma, incluindo 8 na sua proteína spike, cuja estrutura forma a base imunológica das 3 vacinas aprovadas no Reino Unido [9]. Até a última análise de dados disponível em 3 de junho de 2021, esse vírus tem sido reportado em pelo menos 160 países e com um aumento na sua taxa de transmissibilidade estimada em 29% [8].

Outra variante extremamente transmissível, Gama (P.1), tem circulado no Brasil desde meados de 2020. Sua taxa de transmissão estimada em comparação com o coronavírus original teve um aumento de 38% [8], criando um surto na cidade de Manaus e deixando o seu sistema de saúde quase à beira do colapso [10]. P.1 já foi registrada em 64 países até a data de 3 de junho de 2021 [8]. Beta (B.1.351) foi inicialmente detectada na África do Sul no ano passado [10], com um aumento na taxa de transmissibilidade de 25% e reportada em 113 países [8]. Já a preocupante variante Delta (B.1.617.2) surgiu na Índia e, segundo a estimativa e análise de dados obtidos em Campbell et al., é esperado que B.1.617.2 supere rapidamente outras variantes e se torne a linhagem dominante em circulação nos próximos meses. Nesse mesmo estudo, sua taxa de transmissão supera o do antigo coronavírus em 97% e sua presença foi relatada em 62 países até o dia 3 de junho de 2021 [8].

Já no quarto trimestre de 2021 um pico de casos vem preocupando as autoridades sanitárias mundiais, fazendo com que a Organização Mundial de Saúde emitisse estado de alerta. Esse novo surto que se iniciou em Novembro de 2021 vem sendo atribuído a mais nova variante do covid-9, a B.1.1.529, denominada Omicron. Inicialmente identificada na África do Sul, hoje já fora registrada em vários países e vem sendo apontada como a principal causa da nova onda de casos no continente europeu e mais recentemente nos EUA. Estudos acerca da infectividade e gravidade dos casos ainda estão sendo elaborados [9].

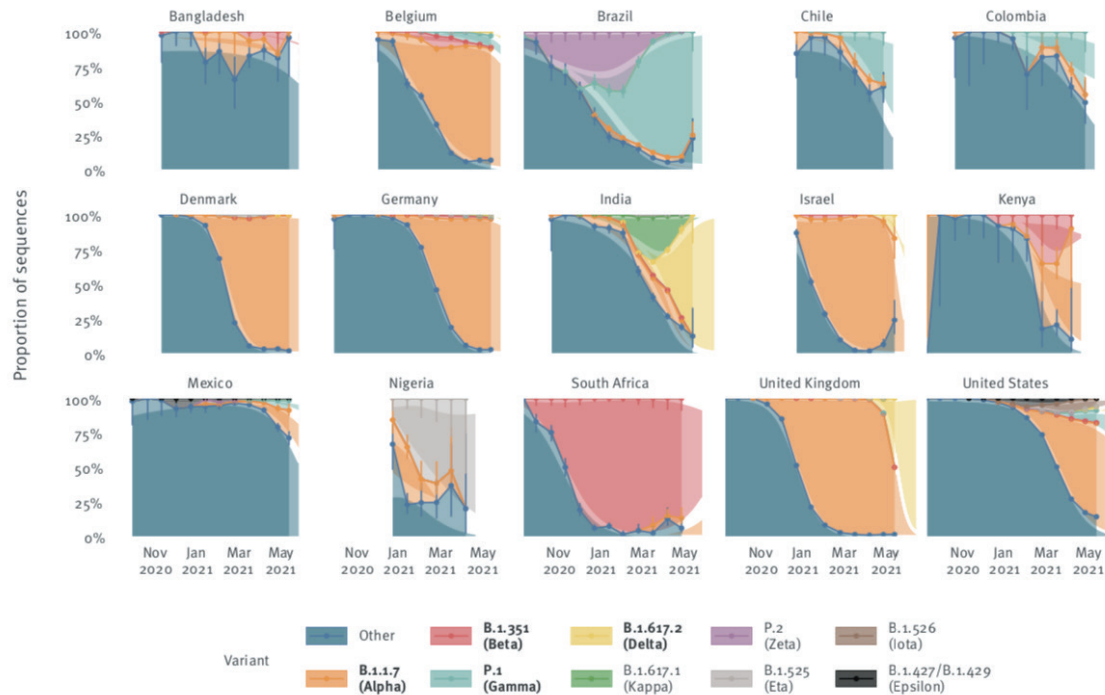


Gráfico 4. Proporção das variantes entre os países. Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N, Pavlin B, Vandemaele K, Van Kerkhove MD, Jombart T, Morgan O, le Polain de Waroux O. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. Euro Surveill. 2021 Jun;26(24):2100509. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100509. PMID: 34142653; PMCID: PMC8212592

TRANSMISSÃO

Em decorrência da sua alta taxa de transmissibilidade, em menos de 4 meses, o SARS-CoV-2 se espalhou rapidamente para quase todos os países do mundo e, em 3 de abril de 2020, havia infectado mais de um milhão de pessoas e matado quase 50.000 pessoas. Entender onde e como o SARS-CoV-2 está sendo transmitido de uma pessoa infectada para uma pessoa suscetível é essencial para uma intervenção eficaz [12]. Os vírus respiratórios são transmitidos de três maneiras principais: a transmissão por contato, na qual há o contato direto com uma pessoa infectada ou com uma superfície contaminada; através da transmissão de gotículas respiratórias, o que ocorreria perto de uma pessoa infectada; por meio da transmissão aérea de gotículas e partículas menores que estão suspensas no ar por distâncias e tempo maiores do que a transmissão por gotículas [13].

As diretrizes de controle de infecção afirmam que a maior parte da transmissão do vírus respiratório seja feita pela tosse, pelo espirro e por respiração nas proximidades de outra pessoa. Com base nesse entendimento, foi que os principais órgãos de saúde fizeram seus aconselhamentos de distanciamento social, como por exemplo a OMS com a sugestão de 1 metro e

o CDC e NHS de 2 metros, para que essa medida seja eficaz é necessário uma distância suficiente para que as gotículas (as quais são partículas > 5-10 µm, que geralmente não percorrem distâncias maiores que 1-2 metros) caiam no chão ou fiquem em concentrações suficientemente baixas a 2 m da fonte para não causar transmissão. As partículas que caíram no solo em 2 metros provavelmente teriam um tamanho de 60–100 µm. Uma das grandes preocupações das autoridades seria a propagação do vírus pelo terceiro mecanismo de transmissão, ou seja, a via aérea por aerossóis (apresentam diâmetro menor que 5 µm e podem permanecer no ar por longos períodos de tempo e percorrer distâncias superiores a 1 m), visto o surgimento crescente de evidências mostrando que micropartículas infectantes podem ser pequenas o suficiente para ficar suspensas no ar e expor os indivíduos a distâncias além de 2 metros e a disseminação de casos de pessoas que não tiveram contato direto ou indireto com pessoas infectadas.

Em 5 de outubro de 2020, o CDC atualizou sua página COVID-19 na *internet*, alertando o surgimento de evidências de que o SARS-CoV-2 pode ser transmitido a partir de partículas deixadas no ar sob certas circunstâncias. Tais circunstâncias foram baseadas em casos de transmissão de pessoas que estavam a mais de 2 metros de distância, mas em espaços fechados com pouca ventilação e, normalmente, com exposição prolongada de mais de 30 minutos [13]. Um estudo experimental de Neeltje Van Doremalen et al, indicou que a transmissão de SARS-CoV-2 por aerossóis e por fômites é plausível, uma vez que o vírus pode permanecer viável e infeccioso em aerossóis por horas e em superfícies por até dias [14]. No entanto, o CDC foi claro ao afirmar que o principal mecanismo de contato é o contato pessoal e não por meio de aerossóis [13].

Quer a via principal seja por aerossóis ou por gotículas maiores, sabe-se que o risco de infecção dentro de locais fechados é muito maior. Segundo o estudo de Hua QIAN et al, um dos primeiros estudos do assunto, foi constatado uma contaminação de 79,9% em ambientes domiciliares, seguido por 34,0% em transportes públicos, concluindo que compartilhar um ambiente interno é um grande risco de infecção por SARS-CoV-2 [12].

SARS-COV2 – ESTRUTURA E GENOMA

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples, de sentido positivo, envelopado, com vários picos distintos, formando um aspecto de corona solar, daí o nome da família Coronaviridae. Todos os coronavírus patogênicos pertencem ao gênero Beta Coronavírus. A sequência do genoma do SARS-CoV-2 mantém uma relação de 80% de semelhança com o SARS-CoV e 50% com MERS-CoV. Seu genoma compreende 14 sequências de leitura, dois terços dos quais codificam 16 proteínas não estruturais que compõem o complexo de replicação e

o último terço codifica 9 proteínas acessórias e 4 estruturais: spike (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N) - sendo a proteína S responsável pela entrada do vírus na célula do hospedeiro.

CICLO DE REPLICAÇÃO DO SARS-COV2

A proteína spike possui um domínio de ligação ao receptor que medeia o contato direto com um receptor celular de células epiteliais, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) [16]. Essa glicoproteína de membrana possui local de clivagem polibásico S1/S2, etapa fundamental para a entrada do vírus na célula. A clivagem da proteína S, que ocorre proteoliticamente através da protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) e da catepsina L.

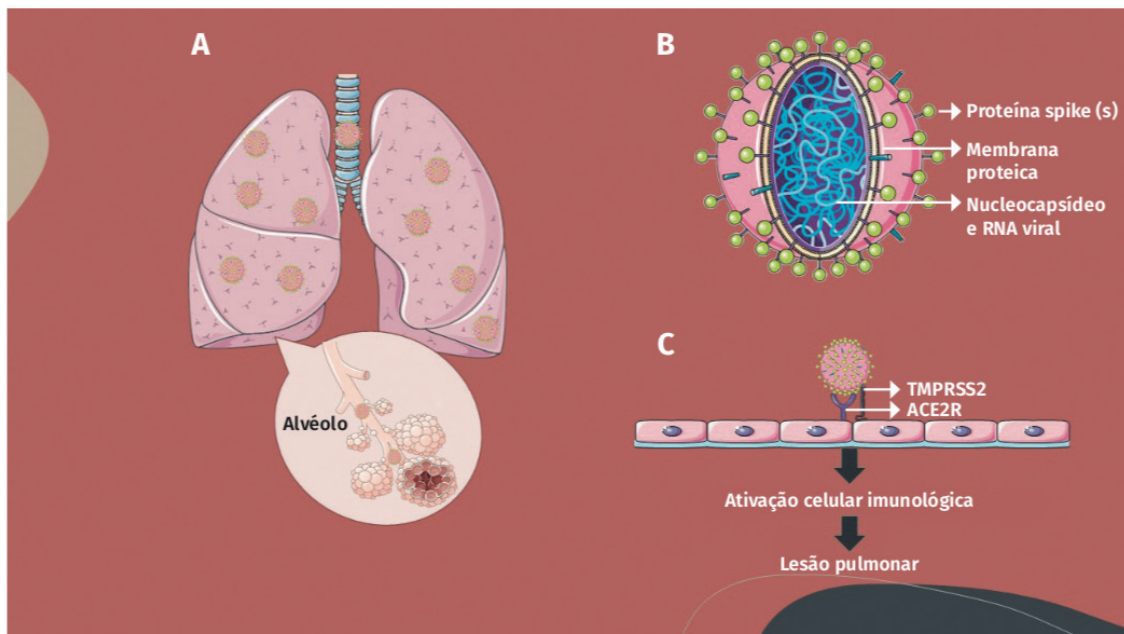


Figura 2: Estrutura do SARS-CoV-2. Bonjorno LP, Lopes MIF, Louzada Junior P, Oliveira RDR. Imunopatologia induzida por COVID-19: avaliação da resposta imune inata e adaptativa. Rev Paul Reumatol. 2020 jul-set;19(3):6-11. DOI: <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2020.19.3.6-11>

A TMPRSS2 facilita a entrada do vírus na superfície da membrana plasmática, enquanto a catepsina L ativa a proteína spike do SARS-CoV-2 nos endossomos e pode compensar a entrada do vírus nas células que não possuem a TMPRSS2 [16]. Após a ligação com receptor ECA2, a protease transmembrana serina 2, uma protease da célula hospedeira, cliva o local S1/S2 e ativa a proteína spike ligada ao receptor, permitindo que o vírus entre na célula hospedeira através de endocitose. Após a entrada do vírus, a proteína Spike vai ser ativada, mais uma vez, pela catepsina L endossômica. O genoma viral, então, estará dentro do citoplasma da célula [16]. O genoma de RNA do SARS-CoV-2 possui uma capa metilada 5' e uma cauda poliadenilada 3' que permite que o RNA se fixe ao

ribossomo da célula hospedeira para tradução. Isso se deve a suas características genômicas de possuir um RNA de fita simples e polaridade positiva, podendo ser imediatamente traduzido a nível dos ribossomos da célula [17].

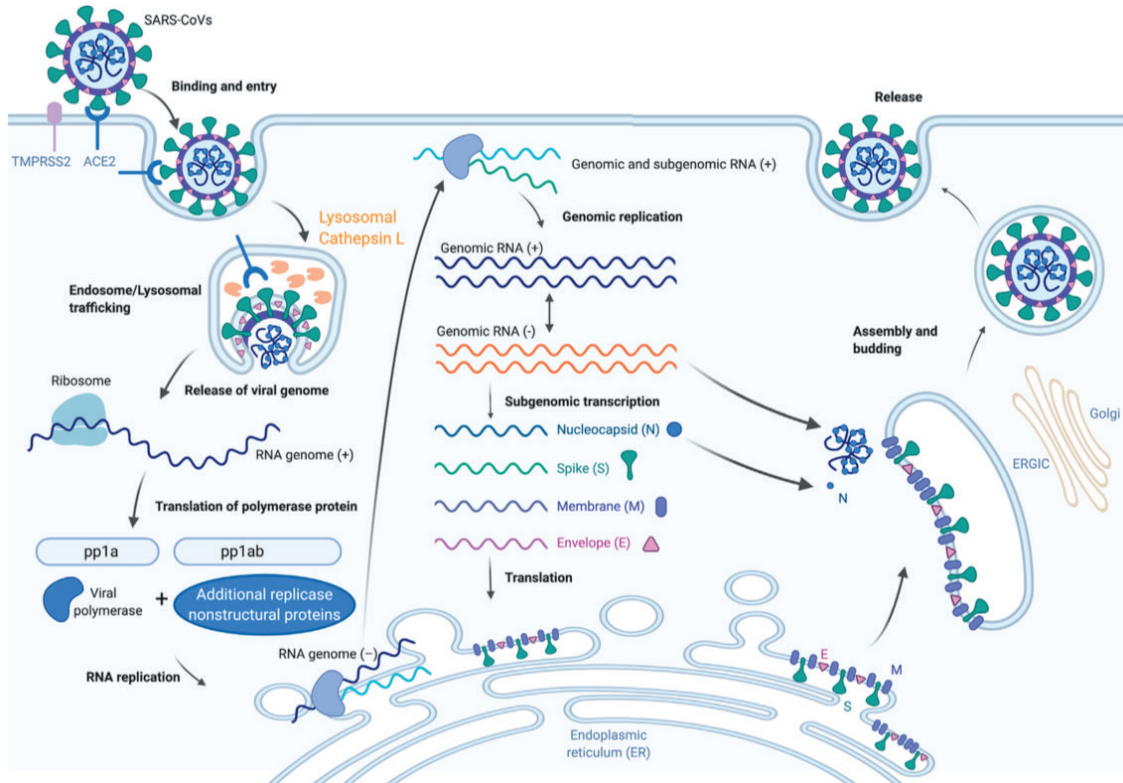


Figura 3: Replicação do SARS-CoV-2. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends Immunol. 2020 Dec;41(12):1100-1115. doi: 10.1016/j.it.2020.10.004. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33132005; PMCID: PMC7556779.

A tradução inicial do RNA viral, mediante a extremidade 5', onde estão codificadas 2 fases de leituras abertas (do inglês Open Reading Frame: ORF), a ORF 1a e ORF 1b. ORF1a e ORF1b são traduzidas em 2 poliproteínas denominadas de pp1a e pp1b. Essas duas poliproteínas possuem 16 proteínas não estruturais que serão clivadas individualmente por proteases do tipo papaína (PLP) e 3CL-protease, para formar proteínas de replicação viral [18]. Uma dessas proteínas finais é a RNA polimerase dependente de RNA, importante para transcrição e tradução do genoma - onde serão gerados os RNA genômicos e sub-genômicos, na forma de transcrição descontínua. Outras ORFs, localizadas na extremidade 3', codificam as proteínas estruturais (N, M, E e S). A enzima RNA polimerase dependente de RNA sintetiza a fita de RNA em sentido negativo a partir do RNA de sentido positivo original, sendo seguido pela replicação dessa nova fita de RNA de sentido negativo para transformar novamente em sentido positivo. Além disso, a enzima RNA polimerase dependente de RNA também medeia a transcrição do mRNA subgenômico de sentido negativo para o mRNA subgenômico positivo correspondente [17].

A duplicação do material genético viral ocorrerá mediante a formação de uma fita molde de polaridade negativa que será transcrita para formação das fitas de polaridade oposta e que irão compor os novos vírions. Esse processo ocorre no citoplasma, a nível da região do retículo endoplasmático de Golgi. Concluída a etapa de biossíntese viral, ocorre a montagem e empacotamento do material genético associado à proteína N, com a formação do nucleocapsídeo viral. As proteínas S, E e M serão transportadas pelo retículo endoplasmático e seguirão para o compartimento intermediário do retículo endoplasmático-Golgi. O nucleocapsídeo viral será direcionado para vesículas formadas no complexo de Golgi, onde brotam para adquirir o envelope viral contendo as proteínas estruturais da superfície. Nesse processo, para formação dos vírions maduros, deverá ocorrer a interação com as proteínas M, E e S na formação da partícula completa, sendo a proteína S incorporada pela interação com a proteína M no envelope viral. Após a montagem e a aquisição do envelope viral, os vírus se acumulam em vesículas, concluem a maturação e são transportados através dessas vesículas para a superfície celular, onde são liberados por exocitose [18].

IMUNOLOGIA INDUZIDA POR COVID-19

O intrincado equilíbrio entre a imunidade do hospedeiro e a carga de CoV determina a extensão da patogênese viral. Na grande parte das infecções, a resposta imune inata é utilizada para eliminar patógenos invasores. Depois que os vírus, bactérias ou protozoários são combatidos, o sistema imunológico se reequilibra. No entanto, não parece ser o caso do novo coronavírus. Qiurong Ruan et al. analisou os preditores de mortalidade em um estudo retrospectivo, multicêntrico, com 150 pacientes confirmados para COVID-19 e os principais achados foram elevação dos níveis de ferritina e IL-6, sugerindo que um aumento da mortalidade pode ser devido à hiperinflamação causada pelo vírus [19].

O sistema imune inato representa o principal aspecto na fisiopatologia da COVID-19. Funciona como primeira linha de defesa antiviral e é responsável pelo acionamento da resposta adaptativa. Após a chegada do vírus na célula, ocorre reconhecimento por receptores de reconhecimento padrão, tais como os do tipo Toll (*Toll like receptors*, TLR) 3,7 e 9 nos endossomos, assim como via receptores RIG1 citosólico (RLRs), precipitando cascatas de sinalização com a indução de fatores de transcrição como fator regulador de interferon (IRF) e fator nuclear kappa B (NF-κB), resultando na transcrição de IFN e citocinas pró-inflamatórias. Como consequência, ocorre elevação da proteína C-reativa. Diversos estudos apontam um papel importante da proteína C-reativa como um biomarcador nesta doença, indicando precocemente a possibilidade de progressão da doença para lesão pulmonar, miocardite e desfechos fatais [21], como em Fang Liu et al. que

constatou que em um grupo de 140 pacientes a proporção de pacientes com níveis aumentados de IL-6, proteína C-reativa e procalcitonina foram significativamente maiores no grupo com doença severa do que no grupo com doença leve [20].

SÍNDROME DA LIBERAÇÃO DE CITOCINAS OU “TEMPESTADE DE CITOCINAS”

A chamada “tempestade de citocinas” é decorrente da capacidade do SARS-CoV-2 de evasão do sistema imune inato associada à desregulação imune nas fases iniciais da doença. Em resposta ao vírus, o sistema imune inato libera citocinas para tentar antagonizá-lo e recrutar respostas imunes adicionais. A principal interleucina liberada é a IL-6, entre outras estão: IL-1 β , proteína quimiotática de monócitos 3 (MCP-3), MIP-1 α , IL-10, TNF, interferon gama, IL-7, IL-2, G-CSF. Na COVID-19 os níveis de IL-6 estão relacionados com o grau de infiltração pulmonar em pacientes com SDRA, linfopenia e linfo-histiocitose hemofagocítica secundária (LHS).

O potencial destrutivo do vírus está relacionado com os altos níveis de citocinas, levando à disfunção adicional inflamatória e trombótica. Além disso, ocorre uma desregulação dos 3 principais componentes da imunidade inata nas vias aéreas: macrófagos, células dendríticas e células NK, as quais são responsáveis pelo combate ao vírus até que a imunidade adaptativa atue. O principal mecanismo de evasão do SARS-Cov-2 nas fases iniciais da doença é a atenuação da liberação de interferon tipo I (IFN), a qual só vai ocorrer em fase tardia, de forma exuberante. O IFN tipo I atenuado nas vias aéreas e nas células epiteliais alveolares ocasiona uma rápida replicação viral. O vírus medeia esse mecanismo ao evitar os receptores de reconhecimento padrão (TLRs e RLRs), ao antagonizar a resposta IFN tipo I induzindo vesículas de membrana dupla que não possuem receptores de reconhecimento padrão e ao produzir proteínas que inibem as cascatas. Células dendríticas e macrófagos são exceções, com uma resposta completa ao SARS-CoV-2, iniciando uma resposta IFN tipo I atrasada, mas robusta, e liberando outras citocinas contra o vírus. Nessa fase da infecção, a ativação de cascatas de sinalização do IFN tipo I atraem monócitos-macrófagos inflamatórios, neutrófilos, células dendríticas e células NK para o pulmão. Esse processo amplifica a resposta inata, formando um círculo vicioso controlado por citocinas. A resposta imune adaptativa é fundamental para a eliminação do vírus. As células T reguladoras e as células T *naive* regulam negativamente as respostas imunes inatas ativadas. No entanto, a resposta inflamatória e a produção de citocinas como IFN tipo 1 são tão exuberantes que diminuem as respostas de células T ao induzir sua

apoptose, agravando, ainda mais, a “tempestade de citocinas” e a linfopenia.

ATUAÇÃO DOS NEUTRÓFILOS

A IL-6 e a IL-8 são as principais citocinas quimioatrantes de neutrófilos e são produzidas pelas células infectadas pelo SARS-CoV-2. Os neutrófilos realizam uma morte celular particular chamada NETose. As NETs (armadilhas extracelulares de neutrófilos; do inglês, *neutrophil extracellular traps*) são uma forma de rede com a capacidade de mobilizar microorganismos, que são formadas por um processo complexo no qual há descondensação da cromatina associada às histonas e desorganização da membrana celular, seguido com revestimento do material genético nuclear com moléculas antimicrobianas presente no citoplasma, o resultado desse emaranhado de estruturas é chamado de NETs. Se esse processo ocorrer de forma descoordenada ou houver desregulação do seu clearance, pode aumentar as chances de fenômenos autoimunes, trombose e dano tecidual [21]. Em Yu Zuo et al, é evidenciado a presença de 3 marcadores indicativos de NET remanescentes elevados no soro de pacientes com COVID-19 em comparação com os controles. As amostras de COVID-19 mostraram níveis mais elevados de DNA livre de células, complexos de MPO-DNA e histona H3 citrulinada. Os últimos 2 marcadores são geralmente considerados como específicos para NET remanescentes [22].

TORRENTA TROMBÓTICA

Pacientes com apresentação grave da doença apresentam distúrbios da coagulação, fator que está associado diretamente com um pior prognóstico e com risco de morte, sendo os mecanismos associados a esse fenômeno de causa multifatorial e de natureza incerta. O quadro inflamatório secundário à ‘tempestade de citocinas’ que ocorre simultaneamente a um estado pró-trombótico é responsável pelos eventos trombóticos na COVID-19, e está relacionado ao dano endotelial causado diretamente pelo vírus via ECA2, coagulação intravascular disseminada, NETose, hiperativação de complemento, microangiopatia trombótica, fatores de risco cardiovascular prévios, imobilização e possivelmente síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF).

NETs estão vinculadas ao início e ao aumento de eventos trombogênicos em diferentes doenças, diretamente ou através da ativação plaquetária, sendo este evento contribuinte para a formação de microtrombos por meio de interações plaquetas-neutrófilos na SDRA da COVID-19.

ATIVAÇÃO DO INFLAMASSOMA E O FENÔMENO DA PIROPTOSE

O sistema imune inato possui receptores de reconhecimento padrão

(PRRs) para sequências moleculares específicas presentes em microrganismos, denominadas padrão molecular associado a patógenos (PAMPs), os dois tipos principais de receptores padrão para as PAMPs são os TLRs (Toll like receptors) e os NLRs [23].

Os TLRs também reconhecem moléculas endógenas denominadas padrão moleculares associado ao perigo (DAMPs) que são liberadas durante estresse e lesão celular. Este reconhecimento é crucial nas respostas inflamatórias do tipo estéril não infecciosa, característica de processos como trauma e isquemia [24].

A ativação desses receptores aumenta a expressão de genes e fatores que controlam a produção de interferon tipo I e de citocinas pró-inflamatórias. Enquanto os TLRs são expressos na membrana celular, os NLRs são sensores citoplasmáticos que oligomerizam para formar uma plataforma, o chamado inflamassoma, constituído por complexo proteico que controla a produção de citocinas pró-inflamatórias como, interleucina-1 beta (IL-1 beta) e interleucina-18 (IL-18). Os sensores de reconhecimento de ácidos nucleicos de origem microbiana ou do próprio hospedeiro são importantes na ativação da imunidade inata atuando como indutores da produção de interferon gama (IFN gama) e da formação do inflamassoma, ativando diferentes mecanismos de imunidade e processos patológicos distintos [25].

A ativação do inflamassoma e a piroptose parecem estar relacionados com a COVID-19, decorrente dos altos níveis de desidrogenase láctica (DHL), IL-1 β e IL-1RA observados. A ruptura celular decorrente de edema, fenômeno chamado de piroptose, é decorrente da ativação do inflamassoma pelo SARS-CoV-2, que vai induzir a formação de poros de gasdermina-D na membrana celular, levando à secreção de IL-1 β e IL-18 para o meio extracelular e influxo de água para dentro da célula. O edema e a consequente lise celular elevam os níveis da DHL, que é uma enzima citosólica, e seus níveis podem ser usados para montar esse fenômeno. Além disso, há aumento dos níveis plasmáticos de IL-1 β , IL-18 e IL-1RA. Após a piroptose, os antígenos e RNA virais poderiam se disseminar na circulação e formar complexos imunológicos com potencial de se depositarem em órgãos alvo, como os rins, iniciando uma resposta inflamatória exuberante à distância [21,26].

TAKE HOME MESSAGES

O SARS-COV-2 é um vírus com elevada taxa de transmissibilidade e a letalidade associada à doença é variável e conta com uma série de fatores, dentre esses podemos citar comorbidades, faixa etária, genética, componente étnico e sociodemográficos.

É fundamental a utilização de equipamentos de proteção individual como

uso de máscara (2 camadas de tecido ou cirúrgica comum para gotículas e N95 ou PFF2 para procedimentos geradores de aerossóis e para profissionais de saúde no geral) e substâncias desinfetantes (como álcool 70°) para evitar a transmissão e o contágio da doença.

A primeira fase da doença (5 a 7 dias) é caracterizada pelo aumento da viremia devido aos mecanismos de evasão viral e geralmente está associada a quadros leves. Já a segunda fase (7 a 10-14 dias) está associada ao aumento da resposta inflamatória ocasionada pelo sistema imune como tentativa de combate ao vírus e pode estar relacionada a eventos tromboembólicos e casos mais graves da doença.

QUADRO RESUMO

Partículas envolvidas na transmissão	Gotículas: > 5-10µm (1-2m) Aerossóis: < 5µm (>1-2m)
Principais variantes associadas ao aumento do número de casos	Alpha (B.1.1.7), Gama (P.1), Beta (B.1.351), Delta (B.1.617.2) e Ômicron (B.1.1.529)
Estruturas envolvidas na endocitose viral	Proteína S da superfície viral e ACE2R (receptor celular de enzima conversora de angiotensina) das células epiteliais
Citocinas relacionadas a resposta inflamatória do sistema imune	IL-6 (principal), IL-1β, proteína quimiotática de monócitos 3 (MCP-3), MIP-1alfa, IL-10, TNF, interferon gama, IL-7, IL-2, G-CSF
Principal citocina envolvida nas fases de iniciais de evasão viral facilitando a viremia	Atenuação da liberação de interferon tipo I (IFN)
Fatores envolvidos em fenômenos trombóticos	Dano endotelial causado diretamente pelo vírus via ACE2, coagulação intravascular disseminada, NETose, hiperativação de complemento, microangiopatia trombótica, fatores de risco cardiovascular prévios, imobilização e possivelmente síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF).
Mecanismo relacionado ao aumento do LDH (enzima citosólica)	Edema e a consequente lise celular (formação do inflamassoma e piroptose)

Tabela 1. Resumo sistemático do que foi abordado neste capítulo (acervo próprio)

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, Khan ST. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. 2020 Dec 23;26(1):39. doi: 10.3390/molecules26010039. PMID: 33374759; PMCID: PMC7795815
2. MERS situation update: June 2020, World Health Organization, Regional Office for the Eastern Mediterranean
3. Liu Y, Li J, Feng Y. Critical care response to a hospital outbreak of the 2019-nCoV infection in Shenzhen, China. *Crit Care*. 2020 Feb 19;24(1):56. doi: 10.1186/s13054-020-2786-x. PMID: 32070391; PMCID: PMC7029610
4. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, Stepp HE, Clements TP. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J*. 2020 Sep;287(17):3633-3650. doi: 10.1111/febs.15375. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32446285; PMCID: PMC7283703.
5. (WHO COVID-19 Explorer. Geneva: World Health Organization, 2020. Available online: <https://worldhealthorg.shinyapps.io/covid/> (last cited: July 29, 2020)
6. Aarestrup FM. Imunopatologia da COVID-19 e suas implicações clínicas. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2020;4(2): 172-80
7. Campbell Finlay, Archer Brett, Laurenson-Schafer Henry, Jinnai Yuka, Konings Franck, Batra Neale, Pavlin Boris, Vandemaele Katelijjn, Van Kerkhove Maria D, Jombart Thibaut, Morgan Oliver, le Polain de Waroux Olivier. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Euro Surveill*. 021;26(24): pii=2100509. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100509>
8. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern). [Accessed 4 December 2021]
9. Talha Burki, Understanding variants of SARS-CoV-2, *The Lancet*, Volume 397, Issue 10273, 2021, Page 462, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00298-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00298-1)
10. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, Stowe J, Tessier E, Groves N, Dabrera G, Myers R, Campbell CNJ, Amirthalingam G, Edmunds M, Zambon M, Brown KE, Hopkins S, Chand M, Ramsay M. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021 Jul 21: NEJMoa2108891. doi: 10.1056/NEJMoa2108891. Epub ahead of print. PMID: 34289274;

PMCID: PMC8314739

11. Hua Qian, Te Miao, Li Liu, Xiaohong Zheng, Danting Luo, Yuguo Li. *Indoor Air*. 2021 May;31(3):639-645. doi: 10.1111/ina.12766. Epub 2020 Nov 20
12. *The Lancet Respiratory Medicine*. COVID-19 transmission-up in the air. *Lancet Respir Med*. 2020 Dec;8(12):1159. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30514-2. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33129420; PMCID: PMC7598535
13. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32182409; PMCID: PMC7121658
14. Hannah Ritchie, Edouard Mathieu, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Esteban Ortiz-Ospina, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Diana Beltekian and Max Roser (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". *Published online at OurWorldInData.org*. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/coronavirus' [Online Resource]
15. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020 Dec;41(12):1100-1115. doi: 10.1016/j.it.2020.10.004. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33132005; PMCID: PMC7556779
16. Khaled Habas, Chioma Nganwuchu, Fanila Shahzad, Rajendran Gopalan, Mainul Haque, Sayeeda Rahman, Anwarul Azim Majumder & Talat Nasim (2020) Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19), Expert Review of Anti-infective Therapy, 18:12, 1201-1211, DOI: 10.1080/14787210.2020.1797487
17. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem*. 2020 Sep 11;295(37):12910-12934. doi: 10.1074/jbc.REV120.013930. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661197; PMCID: PMC7489918
18. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. Epub 2020 Mar 3. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2020 Apr 6; PMID: 32125452; PMCID: PMC7080116
19. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, Li B, Song X, Zhou X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Jun; 127:104370. doi: 10.1016/j.

- jcv.2020.104370. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32344321; PMCID: PMC7194648
20. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* v.382, n.17, e38, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
 21. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, Blair C, Weber A, Barnes BJ, Egeblad M, Woods RJ, Kanthi Y, Knight JS. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 2020 Jun 4;5(11): e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999. PMID: 32329756; PMCID: PMC7308057
 22. SUTTERWALA, F. S. et al. The inflammasome in pathogen recognition and inflammation. *J. leukoc. biol.* Winston-Salem, v. 82, n. 2, p. 259-64, Aug. 2007
 23. KONO, H.; ROCK, K. L. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat. rev. immunol.*, London, v. 8, n. 4, p. 279-289, 2008
 24. FRANCHI, L. et al. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat. immunol.*, New York, v. 10, n. 3, p. 241-247, Mar. 2009
 25. Gralinsk LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. complement activation contributes to Severe Acute Respiratory pathogenesis. *mBio.* v. 9, e01753-18, 2018. <https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18>

COVID-19: MANIFESTAÇÕES CLÍNICA E ACHADOS RADIOLÓGICOS

Bianca Oriá Almada de Aquino, Juliana Uchoa Cavalcanti, Rafaelo Brandão Melo, Lígia Cunha Bezerra de Queiroz Siqueira

INTRODUÇÃO

O quadro clínico de pacientes com COVID-19 é variável, manifestando-se desde assintomático até formas mais graves com insuficiência respiratória aguda, principalmente em idosos e indivíduos com comorbidades, como hipertensão, diabetes, cardiopatias, doenças respiratórias crônicas, obesidade e neoplasias [1]. Estima-se que a porcentagem de pacientes confirmados com a doença assintomáticos seja de 15,6% e que quase metade dos pacientes sem sintomas durante a triagem podem desenvolvê-los posteriormente [2].

As manifestações clínicas mais comuns são febre (88,5%), tosse (68,6%), fadiga ou mialgia (35,8%), expectoração (28,2%) e dispneia (21,95), podendo também haver cefaleia, diarreia, náuseas e vômitos [3]. A duração dos sintomas é variável (1 a 2 semanas) em pacientes com quadros de leve a moderada intensidade, sendo a febre o sintoma mais efêmero e as alterações no paladar e olfato os mais duradouros [4,5]. Uma parte considerável dos pacientes (até 87,5%) em recuperação de infecção aguda, continua a sofrer de uma variedade de sintomas, incluindo dispneia, tosse, mialgia, fadiga e cefaleia [6].

A pneumonia viral é comum e pode estar presente em pacientes assintomáticos [7]. Exames de imagem como tomografia computadorizada e radiografia de tórax são capazes de identificar o comprometimento pulmonar, sendo as alterações radiológicas mais comuns opacidade em vidro fosco e sombras irregulares bilaterais [8]. A ultrassonografia pulmonar tem sido usada para exclusão de pneumonia intersticial devido a elevadas praticidade e eficácia, ao baixo custo e a não exposição à radiação [9].

CASO CLÍNICO

R.B.C, sexo feminino, 23 anos, há 5 dias, iniciou quadro de febre aferida de 38,3°C sem calafrios ou sudorese e com melhora ao uso de antipirético; relata que há 3 dias começou a apresentar tosse seca, mialgia e cefaleia, e há 2 dias, dispneia progressiva. Ao exame físico: Sinais vitais: PA: 140/70 mmHg, FC: 120 bpm, FR: 25 ipm, temperatura: 38,5°C e satO₂: 90%. Estado geral: regular, taquipneia sem uso da musculatura acessória, murmúrios vesiculares reduzidos em bases. Demais aspectos sem alterações

Exames laboratoriais:

Hemograma: Plaquetas: 160.000 /L / Hb 13,5 mg/Dl / Leucócitos 6.000/mm³ /

Linfócitos 800/mm³ / Neutrófilos 4.500/mm³

Gasometria arterial: Fio2 21% / pH 7,40 / pO2 75 / pCO2 30 / HCO3 24 / SatO2 85% / Lactato 1,8

Dosagem sérica de: Creatinina 1,05 mg/dL / Ureia 30 mg/DI / AST 15 U/L / ALT 20 U/L / VHS 35mm/h / PCR 18 mg/L / LDH 330U/L / D-Dímero 0.27µg/L / Potássio 4 mmol/L / Sódio 140 mmol/L / IL-6 22 pg/mL / Troponina 30 ng/L

ECG: Taquicardia Sinusal

Exames de imagem:

- Tomografia Computadorizada de Tórax: Opacidades em vidro fosco bilaterais localizados na periferia dos lobos inferiores dos pulmões, acometendo 25-50%

DISCUSSÃO

Quadro clínico

Manifestações gerais:

A febre é um dos sintomas clínicos iniciais mais comuns em adultos, apresentando-se por mais de 5 dias e nem sempre acima de 38°C. A prevalência de febre em indivíduos com a doença é em adultos sintomáticos de 79,43%, em pacientes graves ou críticos de 91,69% e em pacientes pediátricos de 45,86%, o que leva a analisar preferencialmente outros sintomas somados à história de exposição prévia. Ademais, a febre caracteriza-se mais frequentemente como baixa ou média e pode ser acompanhada de calafrios [10,11].

Estudos têm mostrado uma maior afinidade do SARS-CoV-2 pelo receptor da enzima conversora da angiotensina (ECA) em temperaturas mais baixas, mais frequentes nos estágios iniciais da doença, devido à resposta inflamatória mais branda, o que facilita a replicação viral [12]. Outros sintomas sistêmicos incluem fadiga e mialgia [10].

Manifestações Otorrinolaringológicas:

Os sintomas mais comuns incluem tosse, odinofagia e dispneia, podendo ser acompanhados de rinorreia, congestão nasal, gotejamento pós-nasal, otalgia, disfagia, hiperemia e congestão da orofaringe, edema de amígdalas e linfadenomegalia cervical. Além disso, esses pacientes podem manifestar xerostomia e disfunções olfativas e gustativas, que podem ser prodrômicos ou concomitantes aos sintomas específicos da doença, bem como as únicas manifestações [13,14,15,16].

As prevalências de distúrbios olfativos e gustativos são respectivamente 85,6% e 88,8% em pacientes com COVID-19 de leve a moderado segundo um estudo europeu multicêntrico, havendo uma associação significativa entre o aparecimento dos dois distúrbios. Essas alterações incluem anosmia, hiposmia, fantosmia, parosmia e disgeusia [17].

Apesar de outras infecções virais das vias aéreas superiores (rinovírus, vírus influenza e parainfluenza) poderem causar distúrbios olfativos e gustativos de graus e durações variáveis, na COVID-19 a maioria dos pacientes não apresenta associação dessas manifestações com obstrução nasal ou rinorreia [16].

Embora não haja evidências significativas da presença de SARS-CoV-2 na orelha, achados implicam ser o vírus uma possível fonte de perda auditiva neurossensorial e condutiva [18]. Outros possíveis sintomas vestibulares são tontura, vertigem e zumbido [19].

Manifestações Pulmonares:

O sistema respiratório é o mais comprometido pelo SARS-CoV-2 e suas manifestações incluem tosse (principal sintoma pulmonar), dispneia, expectoração, insuficiência respiratória e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A principal razão para o desenvolvimento desses sintomas é a pneumonia, podendo a gravidade variar de acordo com o grau de acometimento da doença [20].

A dispneia é um importante preditor da evolução grave da doença e geralmente aparece entre o quinto e o oitavo dia após o início dos sintomas [21]. Entretanto, ela pode estar ausente em muitos pacientes com pneumonia e baixa saturação de oxigênio, fenômeno que deu origem ao termo “hipóxia feliz” [22].

Manifestações Hematológicas/Inflamatórias:

A COVID-19 é uma infecção sistêmica com impacto significativo no sistema hematopoiético e na hemostasia. Dentre as alterações no hemograma, pode-se observar leucopenia, linfopenia (pode ser usada como fator preditor de prognóstico), monocitose, neutrofilia, diminuição nos níveis de hemoglobina, eosinopenia (o aumento da contagem de eosinófilos pode indicar recuperação da doença) e plaquetopenia (associada a um aumento da mortalidade). Além disso, as relações linfócitos/leucócitos, neutrófilos/linfócitos e monócitos/linfócitos podem atuar como adjuvante na avaliação da extensão do processo inflamatório e podem indicar forte associação com mortalidade de pacientes com COVID-19 [23,24,25].

Durante o período de incubação e o início dos sintomas da doença, pode-se encontrar contagens normais de leucócitos e linfócitos. Entre 7 e 14 dias do início da doença, é possível ocorrer uma piora no quadro acompanhada de um aumento

sistêmico de mediadores inflamatórios, caracterizados como “tempestade de citocinas”, geralmente concomitante a uma linfopenia significativa [26].

Durante o curso da doença, a avaliação longitudinal da dinâmica da contagem de linfócitos e de marcadores inflamatórios como desidrogenase láctica (LDH), proteína C reativa (PCR) e IL-6 pode identificar casos com pior prognóstico e indicar a necessidade de intervenções. Além desses biomarcadores, podem ser analisados pró-calcitonina sérica, ferritina, troponina e creatinina quinase [27,28].

Pacientes com quadro severo da COVID-19 têm uma alta tendência a desenvolver eventos trombóticos agudos devido à lesão endotelial direta pelo SARS-CoV-2, à imobilização causada pela doença e ao estado de hipercoagulabilidade decorrente da inflamação e dos fatores pró-trombóticos circulantes elevados. Desse modo, essas manifestações de origem venosa (principalmente) e arterial incluem trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, isquemia de membros e coagulação intravascular disseminada. Algumas anormalidades laboratoriais envolvem o aumento do D-dímero e prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada [27,29].

Manifestações Neurológicas:

Foram identificadas diversas alterações neurológicas em pacientes com infecção por COVID-19, estando possivelmente relacionadas a invasão do sistema nervoso ou a danos indiretos secundários à inflamação sistêmica [30].

Essas manifestações variam desde inespecíficas, incluindo mialgia, tontura, cefaleia, ansiedade, distúrbios do sono, depressão, fadiga, raiva / estresse, até sintomas mais específicos do sistema nervoso central (acidente vascular cerebral, convulsões, encefalite, ataxia e mielite) e sistema nervoso periférico (alterações no olfato - anosmia / hiposmia - e paladar - ageusia / disgeusia- , síndrome de Guillain-Barré e síndrome de Miller Fisher) ou síndromes psiquiátricas e neuropsiquiátricas (transtorno depressivo maior, transtorno bipolar, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de estresse pós-traumático) [30]. Dentre essas manifestações, as mais comuns em pacientes com comprometimento do SNC e do SNP são respectivamente cefaleia e tontura, e distúrbios de paladar e olfato [33].

Manifestações Cardiovasculares:

Os danos cardiovasculares nos pacientes com COVID-19 podem estar relacionados à injúria direta do miocárdio pelo vírus, à inflamação sistêmica, ao aumento da demanda de oxigênio com redução do seu suprimento, à síndrome coronariana, ao efeito colateral de medicamentos (antivirais e corticoides) e ao desbalanço eletrolítico, especialmente a hipocalcemia pela interação do vírus com

o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Além disso, pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes apresentam maior suscetibilidade à infecção e possibilidade de quadros clínicos mais graves [34].

As manifestações cardiovasculares incluem infarto do miocárdio com (tipo 1) ou sem (tipo 2) doença arterial coronariana obstrutiva prévia, doença tromboembólica arterial ou venosa, pericardite e miocardite, arritmias, insuficiência cardíaca aguda, choque e parada cardíaca. A alteração mais comum é a miocardite viral aguda, caracterizada pela troponina cardíaca acima do percentil 99 [35,36,37].

Manifestações Gastrointestinais:

Esses sintomas podem ocorrer isoladamente ou associados a manifestações respiratórias, geralmente começam precocemente e podem piorar ao longo do curso da doença [38]. As alterações gastrointestinais são relatadas em 11,4 - 61,1% dos indivíduos com COVID-19, caracterizando-se como leves e autolimitadas na maioria dos casos e incluindo anorexia, diarreia, náuseas, vômitos e dor/desconforto abdominal. Os pacientes podem apresentar menos comumente constipação, sangramento gastrointestinal, colite e infecções bacterianas secundárias [39,40].

O acometimento gastrointestinal pode ser explicado pela lesão viral direta do enterócito, que expressa receptores ECA2, e pela injúria devido a resposta inflamatória, podendo ocasionar alteração na absorção, na secreção intestinal e na ativação do sistema nervoso entérico [41]. Ademais, o RNA do SARS-CoV-2 pode ser identificado em swabs anais/retais e amostras de fezes de pacientes com COVID-19, o que pode sugerir uma rota fecal-oral de transmissão [42].

Estudos recentes têm relacionado a infecção por SARS-CoV-2 com o desequilíbrio da flora intestinal, o que poderia decorrer do comprometimento do sistema respiratório ou seria um fator agravante do quadro pulmonar. Essa interação do eixo intestino-pulmão no quadro de COVID-19 vem trazendo mais atenção para as manifestações gastrointestinais e terapias focadas na microbiota como prevenção e tratamento [43,44].

Manifestações Hepáticas e Pancreáticas:

As alterações hepática e pancreática podem ocorrer por lesão direta do vírus, por dano secundário à resposta inflamatória e imunomediada ou por toxicidade medicamentosa. Desse modo, alguns pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 têm apresentado lesão hepática, podendo ocorrer elevação de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT), bilirrubina sérica e tempo de

protrombina, e redução de albumina sérica; e lesão pancreática, com aumento nos níveis séricos de lipase e amilase [41,45,46,47]. Dessas manifestações, a elevação das transaminases são as mais frequentes e o aumento das enzimas hepáticas vem sendo relacionado à atividade da doença [48].

Estudos vêm comprovando que a possível redução da atividade protetora de ECA2 sobre esses órgãos, devido a sua internalização pelo vírus, pode levar a um agravamento de disfunções hepáticas, a uma propensão a pancreatites e a disfunção das células β e do metabolismo de glicose [45].

Manifestações Renais:

A lesão renal aguda pode ocorrer devido a injúria direta pelo vírus ou indireta pela “tempestade de citocinas” associada à instabilidade hemodinâmica [27]. Desse modo, a disfunção renal pode se apresentar em portadores do SARS-CoV-2 e pode manifestar-se através de hematúria e proteinúria principalmente, aumento dos níveis séricos de creatinina e ureia e redução na taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) abaixo de 60 mL / min / 1,73 m² [49,50].

Manifestações Oftálmicas:

Pacientes com COVID-19 podem ter envolvimento oftálmico, uma vez que estão presentes receptores ECA2 na superfície ocular e que o ducto nasolacrimal permite a passagem viral por meio da lágrima para tecidos respiratórios, sendo o papel da transmissão ocular enfatizado em pesquisas recentes. Essas manifestações são mais frequentes em crianças do que em adultos e incluem dor e hiperemia ocular, secreção conjuntival, lacrimejamento, edema palpebral e conjuntivite folicular [51,52].

Manifestações Cutâneas:

As alterações clínicas cutâneas podem estar presentes em pacientes de diversas faixas etárias com Covid-19 em diferentes níveis de gravidade. Dentre elas, encontram-se lesões maculopapulares (a mais frequente), localizada geralmente no tronco, simultaneamente ou posterior ao início das manifestações sistêmicas, com duração média de 8 a 12 dias; lesões urticariformes, com início simultâneo ou precocemente ao quadro sistêmico de maior caráter agudo; lesões acrais eritematosas ou violáceas; lesões livedoides; lesões vesiculares; petéquias e púrpuras; e lesões cutâneas na síndrome inflamatória multissistêmica em crianças que podem se assemelhar às manifestações da doença de Kawasaki [53].

Síndrome Pós-COVID Persistente:

A classificação da doença quanto à duração dos sinais e dos sintomas

varia entre o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e o National Institute for Health and Care Excellence (NICE). O CDC propôs a divisão em três períodos: COVID-19 agudo (até 2 semanas), COVID-19 pós-agudo (2-4 semanas) e COVID-19 crônico (mais de 4 semanas). A diretriz do NICE recomenda usar os termos COVID longo e síndrome pós-COVID para manifestações contínuas não explicadas por outros diagnósticos alternativos que durem mais de 4 semanas e 12 semanas respectivamente [6].

Essa síndrome envolve sequelas físicas, médicas e cognitivas persistentes após a COVID-19, incluindo alterações em sistemas respiratório, cardiovascular, gastrointestinal, neurológico, psiquiátrico e dermatológico [6; 54]. Dentre as manifestações clínicas, os sintomas sistêmicos são as queixas mais comuns (principalmente fadiga) e anosmia/disgeusia, relatados em 13,6% dos pacientes, seguidos de sintomas respiratórios (tosse e dispneia), desordens cardíacas e neuropsiquiátricas (déficit de concentração ou memória, insônia ou hipersonia, dor de cabeça, depressão e ansiedade), encontradas em 2,3% dos pacientes [6,56].

A imunossupressão persistente pode estar presente dentre essas manifestações, uma vez que a síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória opressora e de longa duração pode suceder a síndrome da resposta inflamatória sistêmica, a qual pode estar presente nos pacientes com COVID-19. Adicionalmente, os pacientes podem apresentar fibrose vascular, pulmonar e cardíaca, hipertensão e tromboembolismo pulmonar, e infecções secundárias [54,55].

Achados Radiológicos

A imagem de tórax pode complementar a avaliação de pacientes com a COVID-19 e auxiliar na suspeita clínica pela presença de achados sugestivos da doença [57]. Esses exames incluem tomografia computadorizada de tórax, radiografia de tórax e ultrassonografia de pulmão.

Tomografia computadorizada (TC):

Os achados de TC típicos de pneumonia por SARS-COV-2 são opacidades em vidro fosco, predominantemente periféricas e bilaterais, associadas a consolidações. É possível ainda a combinação/sobreposição destes achados com espessamento septal interlobular/intralobular, criando um padrão de “pavimentação em mosaico” associado a opacidades lineares subpleurais [58].

Broncogramas aéreos, proeminência da vasculatura, bronquiectasias, envolvimento subpleural, espessamento pleural, sinal do halo e sinal do halo invertido também são relatados. Alguns achados devem levantar suspeita de outras patologias, como distribuição atípica de opacidades em vidro fosco

(poucando áreas subpleurais ou unilateral), padrão “árvore em brotamento”, derrame pleural moderado a grave ou pericárdico, consolidação segmentar ou lobar sem opacidades em vidro fosco, nódulos difusos, linfadenopatia mediastinal, pneumotórax, pneumomediastino e cavitação pulmonar [57,58,59, 60].

As alterações na imagem variam e geralmente progridem durante o curso da doença. Na fase inicial (0 a 5 dias do início dos sintomas), apresentam-se frequentemente com predominância de pequenas áreas de opacidade em vidro fosco com distribuição subpleural uni ou bilateralmente. Na fase intermediária (6 - 11 dias após o início dos sintomas), ainda predomina o padrão em vidro fosco, mas pode haver expansão dos achados do parênquima, bem como aparecimento de áreas mais densas (focos de consolidação). Na fase tardia (12-17 dias do início dos sintomas), a maioria dos pacientes apresenta lesões confluentes com consolidação mista e consolidação em vidro fosco bilateral [57].

Desse modo, à medida que a doença progride, o tamanho e o número das opacidades e dos lobos afetados aumentam, e o padrão de pavimentação em mosaico e consolidações aparecem, tornando-se mais densas na fase de pico. Aproximadamente após 2 semanas, as opacidades começam a se resolver gradualmente, e linhas curvilíneas subpleurais residuais, listras fibrosas e opacidades em vidro fosco podem ser vistas em 4-5 semanas [58, 61]. Os achados da TC atingem um pico em 10-14 dias após o início dos sintomas e, posteriormente, diminuem em duas a cinco semanas, dependendo da condição clínica do paciente e dos distúrbios subjacentes [60,61].

Estudos apontam que a maioria dos pacientes que tiveram COVID-19 com necessidade de ventilação mecânica invasiva apresentam testes de função pulmonar anormais e alterações residuais nas imagens de TCAR, predominando a capacidade de difusão diminuída, capacidade pulmonar total diminuída e fibrose [62].

Ademais, achados em pacientes assintomáticos incluem principalmente opacidade em vidro fosco e sombras irregulares nos pulmões, além de imagens sem alterações [60] .

Radiografia de Tórax:

A radiografia de tórax sem alterações não exclui anormalidades pulmonares em pacientes com COVID-19, principalmente em estágios iniciais da doença, sendo a TC o método preferencial. Entretanto, em casos de impossibilidade da realização do estudo tomográfico, a radiografia é um método possível para identificação e acompanhamento das alterações pulmonares. Os achados tendem a ter uma distribuição periférica, basal e bilateral e incluem consolidações, opacidades em vidro fosco e opacidades aéreas [59,63,64].

Ultrassonografia de Pulmão:

Na impossibilidade de realização da tomografia, a radiografia de tórax e a ultrassonografia de pulmão são possíveis alternativas. Alguns estudos mostraram uma maior sensibilidade da ultrassonografia de pulmão, quando comparada à radiografia de tórax, e especificidade semelhante [9].

Os principais achados da ultrassonografia de pulmão são linhas B focais (linhas verticais e perpendiculares ao eco pleural com aspecto em cauda-de-cometa), multifocais e/ou confluentes. Essas últimas consistem em feixes mais espessos, que representariam o vidro-fosco na periferia pulmonar. Quando não há intervalos entre tais feixes espessos de linhas B, denomina-se variante de Birolleau (“pulmão branco”) [65,66,67].

É possível ainda identificar consolidações pulmonares, derrame pleural e irregularidade na superfície pleural, bem como o reaparecimento das linhas A durante a fase de recuperação (linhas equidistantes entre si e paralelas ao eco pleural que representam a reverberação da interface pleuropulmonar). Esse exame tem sido útil para avaliar a progressão da doença e a resposta terapêutica dos pacientes com COVID-19 [65,66,67].

Vale ressaltar que a ultrassonografia pulmonar não é importante no diagnóstico de SARS-CoV-2 e que suas manifestações inespecíficas podem ser confundidas com outras doenças cardiovasculares. Estudos apontam que a ultrassonografia point-of-care pulmonar teve uma sensibilidade e um valor preditivo negativo de 100% em pacientes sem doenças cardiopulmonares prévias na identificação de pneumonia intersticial associada a COVID-19, podendo ser usada para excluir essa manifestação [68,69].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

A paciente apresenta alguns indicadores de gravidade como dispneia e taquipneia, hipóxia e elevação de marcadores inflamatórios. Entretanto, não demonstrou indicadores de lesão ou insuficiência hepática, renal e cardíaca. Além das alterações laboratoriais, os achados radiológicos indicam a presença de pneumonia, sendo necessários exames mais específicos para confirmar a sua etiologia pelo SARS-CoV-2, como a identificação do RNA viral por RT-PCR de amostras coletadas por swab combinado da orofaringe e da cavidade nasal.

TAKE HOME MESSAGE

Portanto, apesar de a COVID-19 manifestar-se frequentemente como quadros assintomáticos ou leves, como síndrome gripal, faz-se necessário ressaltar suas possíveis evoluções, como pneumonia, e as suas manifestações atípicas e extrapulmonares para melhor identificação de possíveis portadores do

vírus e para um segmento clínico mais minucioso e maximizado. Além disso, é essencial o conhecimento das alterações de imagem frequentemente presentes em pacientes com COVID-19 para o auxílio no diagnóstico e no acompanhamento durante a evolução da doença. Algumas alterações clínicas e radiológicas podem persistir e caracterizar o quadro de síndrome pós-COVID.

QUADRO RESUMO

Clínicas	Radiológicas
<ul style="list-style-type: none"> ● Febre ● Mialgia ● Fadiga ● Tosse ● Cefaleia ● Dispneia ● Odinofagia ● Rinorreia ● Congestão nasal ● Diarreia ● Náuseas e vômitos ● Anorexia ● Anosmia ou hiposmia ● Ageusia ou hipogeusia 	<ul style="list-style-type: none"> ● Opacidades em vidro fosco ● Consolidações ● “Pavimentação em mosaico” ● Broncogramas aéreos ● Proeminência da vasculatura ● Bronquiectasia ● Envolvimento subpleural ● Sinal do halo ● Sinal do halo invertido

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. XAVIER, A. R. et al. COVID-19: clinical and laboratory manifestations in novel coronavirus infection. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 2020. ISSN 1676-2444. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20200049> >
2. HE, J. et al. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 2, p. 820-830, 2021. ISSN 0146-6615. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26326> >
3. LI, L. Q. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 6, p. 577-583, 2020. ISSN 0146-6615. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25757> >
4. LECHIEN, J. R. et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. **Journal of Internal Medicine**, v. 288, n. 3, p. 335-344, 2020. ISSN 0954-6820. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1111/joim.13089> >
5. KLEIN, H. et al. **Onset, duration, and persistence of taste and smell changes and other COVID-19 symptoms: longitudinal study in Israeli patients**: Cold Spring Harbor Laboratory 2020
6. KAYAASLAN, B. et al. Post-covid Syndrome: A Single-Center Questionnaire Study On 1007 Participants Recovered from COVID-19. **J Med Virol**, Jul 2021. ISSN 1096-9071. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34255355> >
7. ZENG, H. et al. Spectrum and Clinical Characteristics of Symptomatic and Asymptomatic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With and Without Pneumonia. **Frontiers in Medicine**, v. 8, 2021. ISSN 2296-858X. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.645651> >
8. GUAN, W.-J. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2002032> >
9. MATEOS GONZÁLEZ, M. et al. Comparison of Lung Ultrasound versus Chest X-ray for Detection of Pulmonary Infiltrates in COVID-19. **Diagnostics**, v. 11, n. 2, p. 373, 2021. ISSN 2075-4418. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11020373> >
10. GREENHALGH, T.; CHOON HUAT KOH, G.; CAR, J. Covid-19: avaliação remota em Atenção Primária à Saúde. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 15, n. 42, p. 2461, 2020. ISSN 2179-7994.

- Disponível em: < [https://dx.doi.org/10.5712/rbmfc15\(42\)2461](https://dx.doi.org/10.5712/rbmfc15(42)2461) >
11. ISLAM, M. A. et al. Prevalence and characteristics of fever in adult and pediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 17515 patients. **PLOS ONE**, v. 16, n. 4, p. e0249788, 2021. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0249788> >
 12. ZHOU, Z. et al. Temperature dependence of the SARS-CoV-2 affinity to human ACE2 determines COVID-19 progression and clinical outcome. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 19, p. 161-167, 2021. ISSN 2001-0370. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1016/j.csbj.2020.12.005> >
 13. KRAJEWSKA, J. et al. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 277, n. 7, p. 1885-1897, Jul 2020. ISSN 1434-4726. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32306118> >
 14. FANTOZZI, P. J. et al. Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19. **American Journal of Otolaryngology**, v. 41, n. 6, p. 102721, 2020. ISSN 0196-0709. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102721> >
 15. SWAIN; SWAIN SK, A. S., SAHAJAN N. Otorhinolaryngological manifestations in COVID-19 infections: An early indicator for isolating the positive cases. **Journal of the Scientific Society**, 2020-5-1 2020. Disponível em: <<https://www.jsociety.com/article.asp?issn=0974-5009>>
 16. COSTA, K. V. T. D. et al. Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 86, n. 6, p. 781-792, 2020. ISSN 1808-8694. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.008> >
 17. LECHIEN, J. R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 277, n. 8, p. 2251-2261, 2020. ISSN 0937-4477. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1> >
 18. MAHARAJ, S. et al. Otolologic dysfunction in patients with COVID -19: A systematic review. **Laryngoscope Investigative Otolaryngology**, v. 5, n. 6, p. 1192-1196, 2020. ISSN 2378-8038. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1002/lio2.498> >
 19. ÖZÇELİK KORKMAZ, M. et al. Otolaryngological manifestations of hospitalized patients with confirmed COVID-19 infection. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, 2020. ISSN 0937-4477. Disponível

- em: < <https://dx.doi.org/10.1007/s00405-020-06396-8> >
20. JOHNSON, K. D. et al. Pulmonary and Extra-Pulmonary Clinical Manifestations of COVID-19. **Frontiers in Medicine**, v. 7, 2020. ISSN 2296-858X. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00526>>
 21. CARVALHO, L. A. G. D. et al. Fatores preditivos para evolução grave do paciente com COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 10852-10860, 2020. ISSN 2595-6825. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n4-342> >
 22. GONZÁLEZ-DUARTE, A.; NORCLIFFE-KAUFMANN, L. Is 'happy hypoxia' in COVID-19 a disorder of autonomic interception? A hypothesis. **Clinical Autonomic Research**, v. 30, n. 4, p. 331-333, 2020. ISSN 0959-9851. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1007/s10286-020-00715-z> >
 23. PITRE, T. et al. Inflammatory biomarkers as independent prognosticators of 28-day mortality for COVID-19 patients admitted to general medicine or ICU wards: a retrospective cohort study. **Internal and Emergency Medicine**, 2021. ISSN 1828-0447. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1007/s11739-021-02637-8> >
 24. FLEURY, M. K. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, p. 131-137, 2020. ISSN 2448-3877
 25. KARIMI SHAHRI, M.; NIAZKAR, H. R.; RAD, F. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: A puzzle with many missing pieces. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 43, n. 2, p. 160-168, 2021. ISSN 1751-5521. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1111/ijlh.13412> >
 26. TERPOS, E. et al. Hematological findings and complications of COVID-19. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 7, p. 834-847, 2020. ISSN 0361-8609. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1002/ajh.25829>>
 27. GAVRIATOPOULOU, M. et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 20, n. 4, p. 493-506, 2020. ISSN 1591-8890. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1007/s10238-020-00648-x> >
 28. PONTI, G. et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 57, n. 6, p. 389-399, 2020. ISSN 1040-8363. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685> >
 29. ERDINC, B.; SAHNI, S.; GOTLIEB, V. Hematological manifestations and complications of COVID-19. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 30, n. 1, p. 101-107, 2021. ISSN 1899-5276. Disponível em:

- < <https://dx.doi.org/10.17219/acem/130604> >
30. BODNAR, B. et al. Cellular mechanisms underlying neurological/neuropsychiatric manifestations of COVID-19. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 4, p. 1983-1998, 2021. ISSN 0146-6615. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26720> >
31. PERGOLIZZI, J. V. et al. Potential neurological manifestations of COVID-19: a narrative review. **Postgraduate Medicine**, p. 1-11, 2021. ISSN 0032-5481. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1080/00325481.2020.1837503> >
32. COLLANTES, M. E. V. et al. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques**, v. 48, n. 1, p. 66-76, 2021. ISSN 0317-1671. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1017/cjn.2020.146> >
33. MAO, L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurol**, v. 77, n. 6, p. 683-690, 06 2020. ISSN 2168-6157. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275288> >
34. BANSAL, M. Cardiovascular disease and COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 3, p. 247-250, 2020. ISSN 1871-4021. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013> >
35. HELMS, J.; COMBES, A.; AISSAOUI, N. Cardiac injury in COVID-19. **Intensive Care Medicine**, 2021. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06555-3> >
36. SHAFI, A. M. A. et al. Cardiac manifestations in COVID-19 patients—A systematic review. **Journal of Cardiac Surgery**, v. 35, n. 8, p. 1988-2008, 2020. ISSN 0886-0440. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1111/jocs.14808> >
37. THAKKAR, S. et al. A Systematic Review of the Cardiovascular Manifestations and Outcomes in the Setting of Coronavirus-19 Disease. **Clinical Medicine Insights: Cardiology**, v. 14, p. 117954682097719, 2020. ISSN 1179-5468. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1177/1179546820977196> >
38. GALANOPOULOS, M. et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 31, p. 4579-4588, 2020. ISSN 1007-9327. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i31.4579> >.
39. KARIYAWASAM, J. C. et al. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, Mar 2021. ISSN 1878-3503. Disponível em:

- < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33728439> >
40. PERISETTI, A. et al. COVID-19 extrapulmonary illness - special gastrointestinal and hepatic considerations. **Dis Mon**, v. 66, n. 9, p. 101064, Sep 2020. ISSN 1557-8194. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32807535> >
41. PATEL, K. P. et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. **Journal of Clinical Virology**, v. 128, p. 104386, 2020. ISSN 1386-6532. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104386> >
42. CHEN, Y. et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 7, p. 833-840, 2020. ISSN 0146-6615. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25825> >
43. ZHANG, M. et al. COVID-19: gastrointestinal symptoms from the view of gut–lung axis. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 33, n. 5, 2021. ISSN 0954-691X. Disponível em: < https://journals.lww.com/eurojgh/Fulltext/2021/05000/COVID_19__gastrointestinal_symptoms_from_the_view.2.aspx >
44. ZHANG, J.; GARRETT, S.; SUN, J. Gastrointestinal symptoms, pathophysiology, and treatment in COVID-19. **Genes & Diseases**, v. 8, n. 4, p. 385-400, 2021/07/01/ 2021. ISSN 2352-3042. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304220301185> >
45. POLA, A.; MURTHY, K. S.; SANTHEKADUR, P. K. COVID-19 and gastrointestinal system: A brief review. **Biomedical Journal**, 2021. ISSN 2319-4170. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1016/j.bj.2021.01.001> >
46. KUMAR, A. et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Corona Virus Disease-19 and their relationship to severe clinical course: A systematic review and meta-analysis. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 39, n. 3, p. 268-284, 2020. ISSN 0254-8860. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1007/s12664-020-01058-3> >
47. SARKESH, A. et al. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, n. 5, p. 1783-1796, 2020. ISSN 0002-9637. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0986> >
48. WIJARNPREECHA, K. et al. COVID-19 and liver injury: a meta-analysis. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 33, n. 7, p. 990-995, 07 2021. ISSN 1473-5687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32639420> >
49. LI, Z. et al. **Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients:** Cold Spring Harbor Laboratory 2020

50. ARMALY, Z.; KINANEH, S.; SKORECKI, K. Renal Manifestations of Covid-19: Physiology and Pathophysiology. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 6, p. 1216, 2021. ISSN 2077-0383. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10061216> >
51. AGGARWAL, K. et al. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 15, n. 11, p. e0241661, 2020. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241661> >
52. SHEN, J. et al. The paradoxical problem with COVID-19 ocular infection: Moderate clinical manifestation and potential infection risk. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 19, p. 1063-1071, 2021. ISSN 2001-0370. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1016/j.csbj.2021.01.039> >
53. SINGH, H. et al. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. **Advances in Wound Care**, v. 10, n. 2, p. 51-80, 2021. ISSN 2162-1918. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1089/wound.2020.1309> >
54. ORONSKY, B. et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, 2021. ISSN 1080-0549. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3> >
55. ESENDAĞLI, D. et al. POST-COVID SYNDROME: PULMONARY COMPLICATIONS. **Turk J Med Sci**, Jul 2021. ISSN 1303-6165. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34284532> >
56. LOGUE, JK. et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>, **JAMA Netw Open**. 2021 Feb 1;4(2). Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606031/> >
57. HOCHHEGGER, B. et al. COVID-19 mimics on chest CT: a pictorial review and radiologic guide. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200703>, 2020-12-09 2020. Disponível em: < <https://www.birpublications.org/doi/full/10.1259/bjr.20200703> >
58. DUZGUN, S. A. et al. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker. **Insights into Imaging**, v. 11, n. 1, 2020. ISSN 1869-4101. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1186/s13244-020-00933-z> >
59. AUGUSTO DE ARAÚJO NETO, C. The Radiological Images and the Diagnostic of COVID-19. **JOURNAL OF BIOENGINEERING AND TECHNOLOGY APPLIED TO HEALTH**, v. 3, n. 1, p. 79-90, 2020. ISSN 2674-8568. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.34178/jbth.v3i1.116> >
60. SABURI, A. et al. From Radiological Manifestations to Pulmonary Pathogenesis of COVID-19: A Bench to Bedside Review. **Radiology Research and Practice**, v. 2020, p. 1-12, 2020. ISSN 2090-195X.

- Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1155/2020/8825761> >
61. CASARTELLI, C. et al. Review on radiological evolution of COVID-19 pneumonia using computed tomography. **World Journal of Radiology**, v. 13, n. 9, p. 294-306, 2021. ISSN 1949-8470. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.4329/wjr.v13.i9.294> >
62. VAN GASSEL, R. J. J. et al. High Prevalence of Pulmonary Sequelae at 3 Months after Hospital Discharge in Mechanically Ventilated Survivors of COVID-19. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 203, n. 3, p. 371-374, 2021. ISSN 1073-449X. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.202010-3823le> >
63. WONG, H. Y. F. et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. **Radiology**, v. 296, n. 2, p. E72-E78, 2020. ISSN 0033-8419. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201160> >
64. SADIQ, Z. et al. Systematic review and meta-analysis of chest radiograph (CXR) findings in COVID-19. **Clinical Imaging**, v. 80, p. 229-238, 2021. ISSN 0899-7071. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.06.039> >
65. PEIXOTO, A. O. et al. Applicability of lung ultrasound in COVID-19 diagnosis and evaluation of the disease progression: A systematic review. **Pulmonology**, Mar 22 2021. ISSN 2531-0437. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33931378> >
66. BLANCO, J. B.; ESQUINAS, A. M. To: Behavior of lung ultrasound findings during spontaneous breathing trial. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 30, n. 1, 2018. ISSN 0103-507X. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.5935/0103-507x.20180020> >
67. OLIVEIRA, R. R. D. et al. Lung ultrasound: an additional tool in COVID-19. **Radiologia Brasileira**, v. 53, n. 4, p. 241-251, 2020. ISSN 1678-7099. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2020.0051> >
68. HAAK, S. L. et al. Diagnostic accuracy of point-of-care lung ultrasound in COVID-19. **Emergency Medicine Journal**, v. 38, n. 2, p. 94-99, 2021. ISSN 1472-0205. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1136/emermed-2020-210125> >
69. VOLPICELLI, G. et al. Lung ultrasound for the early diagnosis of COVID-19 pneumonia: an international multicenter study. **Intensive Care Medicine**, v. 47, n. 4, p. 444-454, 2021. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06373-7> >

DELIRIUM NO PACIENTE INTERNADO

Diego Leonardo Menezes Maia, Davi Hedder Sousa Gomes, Jannaina de Freitas Jorge

INTRODUÇÃO

Delirium é uma disfunção cerebral global aguda, altamente prevalente no ambiente hospitalar, geralmente se desenvolvendo dentro de horas a dias. Representa uma mudança do funcionamento cognitivo basal do paciente, caracterizado por déficit de atenção, consciência e múltiplos aspectos do funcionamento cognitivo, não explicado por um outro transtorno neurocognitivo pré-existente [1].

Nesse contexto, o *Delirium* tem sido tradicionalmente discutido no ambiente de cuidados intensivos, onde ocorre em até 80% dos pacientes. Apesar da incidência muito menor em pacientes ambulatoriais e em enfermarias, o envelhecimento da população torna mais provável que as equipes de saúde diagnostiquem tal condição. Essas tendências, combinadas com a alta morbidade e mortalidade, tornam o *Delirium* um diagnóstico importante que não deve ser ignorado [2].

A duração mediana do *Delirium* na UTI foi considerada 3 dias (variando de 2 a 7 dias) e o tempo mediano para iniciar 2 dias (variando de 1 a 4 dias). Entretanto, a depender de suas patologias de base, em alguns casos, o *Delirium* pode estar presente por semanas. O fator de risco mais importante é a idade avançada. Além disso, fatores precipitantes na UTI podem ser classificados em três domínios: doença aguda, exposição a medicamentos e os efeitos ambientais [3].

CASO CLÍNICO

Paciente sexo masculino, 62 anos, diagnosticado há 01 ano com insuficiência cardíaca, apresenta, há um dia da admissão dispneia aos mínimos esforços e ortopneia, além de edema em membros inferiores. Apresentou, ainda, febre aferida em 38,7°C e tosse produtiva com expectoração há dois dias da admissão. Transferido à Unidade de Terapia Intensiva consciente e orientado, mas com taquidispneia com frequência respiratória de 26 incursões por minuto, baixa saturação periférica de oxigênio 87% e oligúria. Realizou radiografia de tórax que evidenciou consolidação em base pulmonar direita e derrame pleural bilateral de pequeno volume. Exames laboratoriais demonstram leucocitose importante com desvio à esquerda e elevação de escórias nitrogenadas. Recebendo diagnóstico de Insuficiência cardíaca descompensada por sepse de

foco pulmonar e insuficiência renal aguda. Um dia após o internamento, paciente apresentando-se desorientado autopsiquicamente e alopsiquicamente, com tenacidade reduzida, recusando tomada de medicamentos por via oral e com discurso agressivo frente aos profissionais de cuidados à saúde.

DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A fisiopatologia do delirium é multifatorial e depende de diversos mecanismos, e muitos destes, ainda desconhecidos. Por esta razão, diversas hipóteses foram postuladas para explicar sua ocorrência [4].

Para a hipótese metabólica, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio contribuiriam em conjunto para causar dano ao tecido cerebral que, devido a sua baixa capacidade antioxidante e alta taxa de metabolismo oxidativo, levaria ao estado de declínio cognitivo transitório. A hipótese neuroendócrina explica que os níveis anormais de glicocorticoides produzidos durante episódios repetidos de estresse causam alterações da regulação da transcrição genética, da sinalização celular, da modulação de estruturas da sinapse e da função das células gliais. Para a hipótese da neuroinflamação, o *Delirium* corresponderia a um estado de inflamação sistêmica, seja por infecção ou por cirurgias de grande porte, que progride pela barreira hematoencefálica, servindo de gatilho para ativação de células do parênquima cerebral, induzindo, dessa forma, produção de citocinas inflamatórias (como as interleucina 1 e 6 e fator de necrose tumoral), que levariam às mudanças de comportamento e de cognição [5].

Um exemplo disso, é a sepse que tem a capacidade de proporcionar ao sistema nervoso central o aumento dos níveis de interleucinas, como IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF)- α encontrados no líquido cefalorraquidiano. Estes causam a ativação de microglia, levando a uma maior liberação de citocinas e neuro-disfunção [6].

Em doentes críticos, as citocinas inflamatórias, fator de necrose tumoral e proteínas de fase aguda como proteína C reativa funcionam como gatilhos e marcam maior risco de delirium. A interleucina 1 e fator de necrose tumoral atuam diretamente nas células do sistema nervoso central, ativando astrócitos a produzir quimiocinas que aumentam a vulnerabilidade das células cerebrais e a neurodegeneração [7].

Quadro Clínico

O quadro clínico do *Delirium* tem início súbito, geralmente de horas a dias, e sofre flutuação no decorrer do dia, com eventual piora durante o período noturno. Ocorre comprometimento do nível de consciência, dificuldade em manter atenção em um avaliador ou discurso específico, comprometimento da percepção, causando alucinações e ilusões, da compreensão e da orientação autopsíquica e alopsíquica, alteração em manter o ciclo sono-vigília e distúrbios de atividade psicomotora, seja hiperativo ou hipoativo. Os pacientes com quadro hiperativo são de mais fácil reconhecimento e, os com quadro hipoativo, um desafio diagnóstico [8,9].

Diagnóstico

O *Delirium* é diagnosticado clinicamente, pois atualmente não há exame complementar, seja laboratorial ou de imagem que confirmem a sua presença. A maioria dos médicos acha o DSM complicado e demorado, pois não são treinados em seu uso e têm cada vez menos tempo com os pacientes. Para combater este problema, várias ferramentas de diagnóstico foram desenvolvidas para permitir aos médicos diagnosticar *Delirium* de forma mais eficiente e eficaz [10]. O exame físico deve incluir exame neurológico detalhado, também buscando distinguir entre síndromes neurológicas focais que podem imitar *Delirium*.

O CAM (*Confusion Assesment Method*) é a ferramenta mais utilizada, especialmente em sua forma abreviada, o que simplifica seu uso à beira do leito [11].

O algoritmo CAM é baseado na presença de 4 aspectos principais do delirium 1. Início agudo com curso flutuante 2. Déficit de atenção, 3. Pensamento desorganizado ou 4. Nível alterado de consciência, sendo os critérios 1 e 2 obrigatórios acrescidos do critério 3 ou 4. Esse, por sua vez, tem alta sensibilidade (94% -100%) e especificidade (90% - 95%), além de alta confiabilidade entre os examinadores [12].

Fatores de Risco

O paciente com *Delirium* apresenta fatores predisponentes (fator do paciente) e fatores precipitantes (fator de exposição). Os principais fatores de predisposição são histórico de demência e idade avançada. Outros fatores são: depressão, comprometimento visual ou auditivo, baixo nível de escolaridade, histórico de uso domiciliar e abstinência de álcool ou benzodiazepínicos e desnutrição. Os fatores que precipitam *Delirium* em indivíduos já predispostos

são, principalmente, as infecções de trato respiratório e geniturinário. Outros fatores são: distúrbios hidroeletrólíticos, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, desidratação e insuficiência renal aguda [13].

Tratamento

O tratamento do *Delirium* é multifatorial e envolve abordagens farmacológicas e não farmacológicas. Antes de iniciar algum tipo de intervenção, os fatores predisponentes e risco devem ser identificados e, se possível, removidos [14].

A abordagem do *Delirium* deve englobar estratégias de prevenção não farmacológica multicomponencial, controlar a dor, investigar etiologia do delirium, evitar medicações de risco e educar os cuidadores [4,14]. A abordagem em multicomponentes é custo efetiva e envolve evitar desidratação, mobilizar precocemente o paciente no leito, prover estimulação cognitiva, dar suporte visual e auditivo, orientar o paciente no tempo e espaço e proporcionar sono adequado [4,14].

O tratamento farmacológico é indicado para os casos de delirium hiperativo, não apresentando nenhum benefício no subtipo hipoativo. O tratamento farmacológico de escolha são com antipsicóticos, sejam típicos (primeira geração) ou atípicos (segunda geração), porém, não tratam o delirium em si, mas sim, os sintomas de agitação e agressividade [14].

O Haloperidol (antipsicótico típico) pode ser realizado por via oral ou parenteral, em pacientes acima de 65 anos, na dose 0,5mg a 1,0mg a cada hora até o efeito desejado, respeitando a dose máxima de 5mg ao dia. Para os pacientes mais jovens acima de 18 anos, pode-se usar doses diárias de até 30 mg se usados por via oral. Já relacionado aos antipsicóticos atípicos, a Risperidona pode ser iniciada na dose de 0,5mg a 1,0mg a cada 12 horas, Quetiapina de 12,5mg a 50mg a cada 12 horas e Olanzapina de 2,5mg a 5,0mg a cada 24 horas [15].

O objetivo do uso das medicações é para controlar a agitação e acalmar o paciente, sempre evitando a sedação excessiva [16].

Em uma metanálise envolvendo 26 ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais não foi evidenciada diferença no uso de antipsicóticos, sejam típicos como ou Haloperidol ou atípicos como Quetiapina, Olanzapina e Risperidona, quando comparados ao placebo quanto a redução de tempo de internamento, duração de delirium, redução de mortalidade e sedação [17].

Ensaio clínico comparando uso de Haloperidol e os antipsicóticos atípicos demonstrou que ambos são efetivos para controle da agitação no delirium, porém, aqueles tratados com Haloperidol apresentavam maior incidência de síndrome extrapiramidal [3].

Os principais efeitos adversos dos antipsicóticos envolvem os sistemas cardiovascular e neurológico. No coração, é responsável por aumentar o intervalo QT, podendo causar taquicardias ventriculares polimórficas, principalmente, do tipo Torsades de pointes. No sistema nervoso pode precipitar a Síndrome extrapiramidal e a discinesia tardia [17].

O uso de Benzodiazepínicos deve ser evitado em pacientes com delirium pela possibilidade de piora do quadro, porém, os mesmos podem ser indicados em casos de abstinência ao álcool ou benzodiazepínicos e nos diagnosticados com Síndrome de Parkinson [2].

O uso da melatonina como forma de regularizar o ciclo sono vigília objetivando evitar delirium não demonstrou evidência significativa relacionado a menor duração de *Delirium* e diminuição da mortalidade quando comparado ao placebo [18].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

Paciente foi encaminhado à unidade de terapia intensiva onde foi ofertada oxigenoterapia suplementar em cateter nasal, iniciada antibioticoterapia com ceftriaxona e azitromicina, iniciado hemodiálise indicada pela equipe de nefrologia. Além disso, foi prescrito Quetiapina duas vezes ao dia com melhora da agitação, porém paciente persistia com alteração do nível de consciência e dificuldade para conciliar ciclo sono vigília. Após 48 horas do início do tratamento, o paciente evoluiu com melhora importante dos parâmetros respiratórios, sem necessidade de oxigenoterapia suplementar e orientado autopsiquicamente e alopsiquicamente, calmo, cooperativo, sem apresentar episódios de sonolência ou agitação. Paciente recebe alta hospitalar no sétimo dia de internamento com melhora do quadro e com indicação de tratamento de manutenção farmacológico específico para insuficiência cardíaca.

TAKE HOME MESSAGE

Muitas vezes para o diagnóstico correto é necessário acessar seus sintomas, no caso do delirium, ele é o próprio sintoma, o qual deve-se sempre buscar seu agente causador.

QUADRO RESUMO

- Delirium é uma disfunção orgânica neurológica aguda de curso flutuante, especialmente aqueles em ambiente de terapia intensiva
- O diagnóstico de Delirium é baseado em critérios específicos e envolve obrigatoriamente início agudo e curso flutuante associado a déficit de atenção ou de percepção associado a alteração do nível de consciência ou pensamento desorganizado
- A agitação não é um critério de Delirium, é uma característica do subtipo hiperativo, que torna o diagnóstico deste melhor reconhecível, o hipoativo, por outro lado, de maior dificuldade diagnóstica por não apresentar agitação
- O principal ponto no tratamento é a identificação dos fatores desencadeantes subjacentes e o seu tratamento
- Pacientes com Delirium Hiperativo podem receber tratamento medicamentoso, mas este é para controle dos sintomas de agitação e agressividade e não do delirium em si
- O tratamento medicamentoso da agitação de escolha são os antipsicóticos de primeira ou segunda geração. Os benzodiazepínicos não são indicados, exceto em situações específicas, pois podem, na verdade, piorar o quadro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MALDONADO, José R. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *International journal of geriatric psychiatry*, v. 33, n. 11, p. 1428-1457, 2018
2. SETTERS, Belinda; SOLBERG, Laurence M. Delirium. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, v. 44, n. 3, p. 541-559, 2017
3. SLOOTER, A.J.; VAN DE LEUR, R.R.; ZAAL, I.J. Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol*. 2017
4. OH, Esther S.; FONG, Tamara G.; HSHIEH, Tammy T.; INOUE, Sharon K. Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment. *Jama* 318.12 (2017): 1161-1174
5. MALDONADO, José R. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 21, n. 12, p. 1190-1222, 2013
6. VAN GOOL, Willem A.; VAN DE BEEK, Diederik; EIKELENBOOM, Piet. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *The Lancet*, v. 375, n. 9716, p. 773-775, 2010
7. WILSON, Jo Ellen; MART, Matthew; CUNNINGHAM, Colm; SHEHABI, Yahya; GIRARD, Timothy D.; MACLULLICH, Alasdair M.J.; SLOOTER, Arjen J.C.; ELY, E. Wesley. Delirium. *Nat Rev Dis Primers*. 2020
8. PESSOA, Renata; FITTIPALDI E NÁCUL, Flávio Eduardo. Delirium em pacientes críticos. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [online]. 2006
9. BROWN, T.M.; BOYLE, M.F. Delirium. *BMJ*. 2002;325(7365):644-647
10. WILSON, R.S.; HEBERT, L.E.; SCHERR, P.A. et al. Cognitive decline after hospitalization in a community population of older persons. *Neurology* 2012
11. SCHUURMANS, Marieke; SHORTRIDGE-BAGGETT, Lillie; DUURSMA, Sijmen. The Delirium Observation Screening Scale: a screening instrument for delirium. *Res Theory Nurs Pract* 2003
12. WEI, Leslie; FEARING, Michael; STERNBERG Eliezer; INOUE Sharon. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc*. 2008
13. VASILEVSKIS, Eduard; HAN Jin; HUGHES, Christopher; ELY E. Wesley. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best*

Pract Res Clin Anaesthesiol. 2012

14. TRABOLD, Benedikt; METTERLEIN, Thomas. Postoperative delirium: risk factors, prevention, and treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014
15. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. DC: American Psychiatric Association; 2013
16. LEE, Sangil; GOTTLIEB, Michael; MULHAUSEN, Paul; WILBUR, Jason; REISINGER, Heather; HAN, Jin H.; CARNAHAN, Ryan. Recognition, prevention, and treatment of delirium in emergency department: An evidence-based narrative review. *Am J Emerg Med.* 2020
17. NIKOOIE, Roozbeh; NEUFELD Karin; OH Esther et al. Antipsychotics for Treating Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2019
18. SIDDIQI, Najma; HARRISON, Jennifer; CLEGG, Andrew et al. Interventions for preventing delirium in hospitalized non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016

DIARREIA NO DOENTE CRÍTICO

Bruna de Araújo Guimarães, Débora Raquel Bezerra Bonfim, Luciana Cidrão Frota

INTRODUÇÃO

A diarreia é uma das manifestações clínicas mais comuns no cotidiano médico, por encontrar-se presente em diversas condições que acometem o trato gastrointestinal. Assim, a literatura define este sintoma de diferentes formas: quanto à consistência das fezes, tempo de apresentação, porção acometida ou mecanismo fisiopatológico, de forma a propiciar um raciocínio clínico guiado para a instituição do tratamento correto.

Segundo Blaser *et al.* [1], diarreia pode ser definida como a presença de fezes com peso de pelo menos 200 g/dia, com consistência categorizada como 5 a 7 no Bristol Stool Chart (Tabela 1) associada a uma frequência diária maior ou igual a 3 vezes. Além disto, observando-se a temporalidade, a diarreia aguda é aquela com duração menor que 14 dias; subaguda entre 14 e 30 dias e crônica acima de 30 dias. Já de acordo com a porção acometida, levam-se em conta sintomas auxiliares nessa diferenciação, segundo os quais as diarreias altas, originárias do intestino delgado, são descritas como volumosas, com menor frequência, conteúdo aquoso e com presença de restos alimentares; enquanto as baixas possuem origem no intestino grosso, caracterizando-se por evacuações dolorosas de baixo volume e com intervalos mais frequentes. Ademais, quanto a fisiopatologia, o mecanismo das diarreias é dividido em invasivo, motor, osmótico e secretor, sendo as mais comuns a osmótica e a secretora.

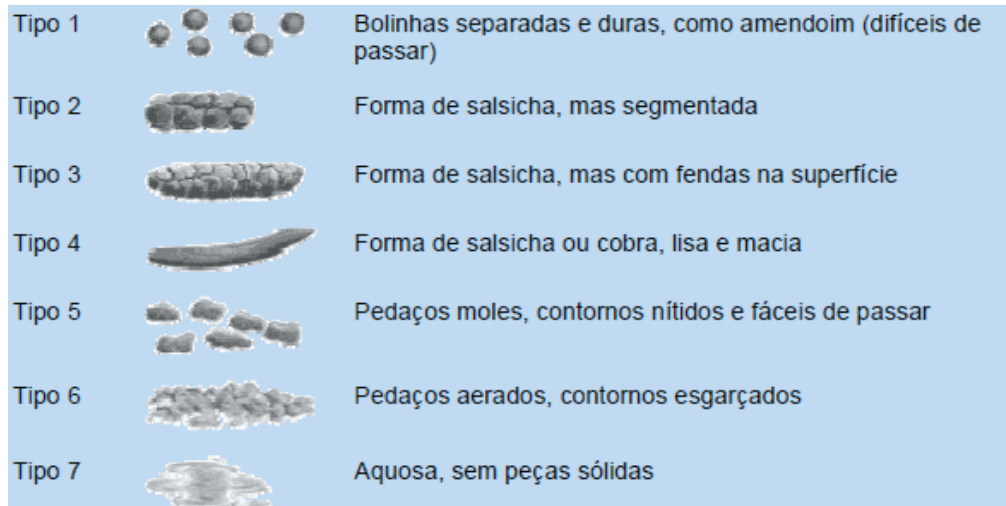
Seguindo a mesma regra da incidência na população geral, a epidemiologia destaca a presença significativa de diarreia nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), a qual influencia diretamente no estado geral do paciente, aumentando o tempo de permanência e risco de óbito no doente já crítico por outra condição [4]. Portanto, o tratamento de suporte deve ser instituído o mais precocemente, enquanto se define a causa base.

CASO CLÍNICO

Paciente, 67 anos, sem comorbidades prévias, levado ao pronto-atendimento com quadro de tosse produtiva, dispneia, febre moderada, hipotensão e rebaixamento do nível de consciência progressivo, por hipóxia, sendo transferido à UTI como consequência de choque séptico de foco pulmonar. Iniciado ceftriaxona e azitromicina, no entanto decidido por escalar antibiótico para Piperacilina/Tazobactam, 72h após, devido manutenção da febre e piora dos parâmetros laboratoriais. Após 10 dias do início dos sintomas, paciente evoluiu com quadro diarreico, apresentando fezes aquosas, diárias, com 5 episódios ao dia e com

coloração amarelada. Ao exame físico, encontrava-se com estado geral regular, desidratado (+/4+), com abdome distendido, ruídos hidroaéreos aumentados, hipertimpânico e doloroso à palpação difusamente.

Figura 1 - Escala de Bristol – Avaliação clínica das fezes



Fonte: Adaptado de Lindberg et al; World Gastroenterology Organisation - Constipação: Uma Perspectiva Mundial (Novembro 2010) [6]

DISCUSSÃO

A diarreia no ambiente de terapia intensiva apresenta-se com prevalência variável devido aos diversos modos de definição e pela forma como estes são aplicados. De acordo com ALKHAWAJA (2017) a diarreia está presente em 2 a 95% dos pacientes internados em UTI, sendo sua causa multifatorial [3]. Dentre as possíveis causas, as mais comuns são uso de fármacos, como os laxativos e antibióticos; infecções, principalmente pelo *Clostridium difficile*; distúrbios endócrinos ou de má absorção e, até mesmo, internação prolongada.

Como características, seu início é variável, geralmente manifestando-se nos primeiros 6 dias de internação, com duração de aproximadamente 4 dias, de modo que sua presença interfere diretamente na evolução clínica do paciente, retardando sua melhora, e gerando, como consequência direta, o aumento nos custos da assistência à saúde e índice de mortalidade com o passar dos dias em UTI [2]. Desta forma, uma intervenção precoce e efetiva tem impacto direto na evolução do paciente.

De maneira prática, podemos separar a diarreia do paciente crítico em duas categorias, de acordo com a gravidade; considerando como ameaçadoras à vida a isquemia intestinal e a infecção por *Clostridium difficile*; e as que não provocam ameaça direta à vida, como o uso fármacos e alimentação enteral. Contudo, muitas vezes o diagnóstico torna-se difícil e exige um empenho máximo da equipe para a sua definição, devido a possibilidade de o evento ser multifatorial, devendo-se

sempre afastar causa infecciosa. Entretanto, é importante salientar que Tirlapur et al (2016) observou uma prevalência de diarreia de etiologia infecciosa em 12,9% dos pacientes analisados em seu estudo, enquanto mais de 20% dos casos foram relacionados a uso de laxativos ou enemas [8]. Chen et al (2019) observou, ainda, a relação do desenvolvimento da diarreia com uso de procinéticos e alimentação por dispositivo pós-pilórico, estes como fatores de risco independentes [9].

O *Clostridium difficile* é uma bactéria anaeróbia Gram-positiva colonizadora do cólon quando há diminuição da flora bacteriana intestinal, desencadeando a formação de esporos que levam a produção das toxinas A e B, gerando um processo inflamatório colônico que cursa com diarreia aquosa, diária e de frequência de evacuações elevada. Possui como fatores de risco idade maior de 65 anos, uso de laxativo, inibidores de bomba de prótons e uso de antibióticos. O diagnóstico é realizado por meio de testes de amplificação de ácido nucléico, pois possuem maior sensibilidade e especificidade, além de proporcionarem um resultado em menor tempo [7].

O tratamento instituído se dá pela antibioticoterapia específica, preferencialmente vancomicina oral por 10 dias (dadas a eficácia comprovadamente maior que a do metronidazol e a indisponibilidade da fidaxomicina); medidas de suporte e suspensão do antibiótico causador da colite. Ademais, deve-se manter precaução de contato em virtude do seu potencial de disseminação de surtos, principalmente nos pacientes críticos, por pelo menos 48h após a resolução da diarreia. A cura é atestada pela cessação dos sintomas.

Dentre as medidas de tratamento da diarreia não-ameaçadora à vida do doente crítico, é sabido que grande parte dos pacientes só necessita medidas de suporte. Dentre elas estão a correção dos distúrbios hidroeletrolíticos e hipovolemia, e o ajuste da dieta. Caso o paciente esteja em dieta enteral, pode-se avaliar a redução da velocidade de infusão e do aporte calórico ofertado, pois esta só incita um evento diarreico quando o aporte nutricional supera a meta calórica em pelo menos 60%. Já nos casos em que o paciente está com dieta via oral, deve-se ofertar dieta com menor aporte de gordura e sem lactose até que a função intestinal volte ao normal. Além disso, pode-se acrescentar à terapêutica o repositivo da flora intestinal *Saccharomyces boulardii*, no entanto este deve ser evitado em pacientes imunossuprimidos ou com quadro clínico grave devido aos riscos de desenvolver fungemia.

Infelizmente, os dados epidemiológicos disponíveis na literatura ainda são escassos e insuficientes quanto a diarreia no doente crítico, fazendo-se necessários maiores estudos e análises clínicas com o intuito de aprimorar o diagnóstico e tratamento deste sintoma tão comum e, por consequência, diminuir os números de óbitos relacionados a esta condição.

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

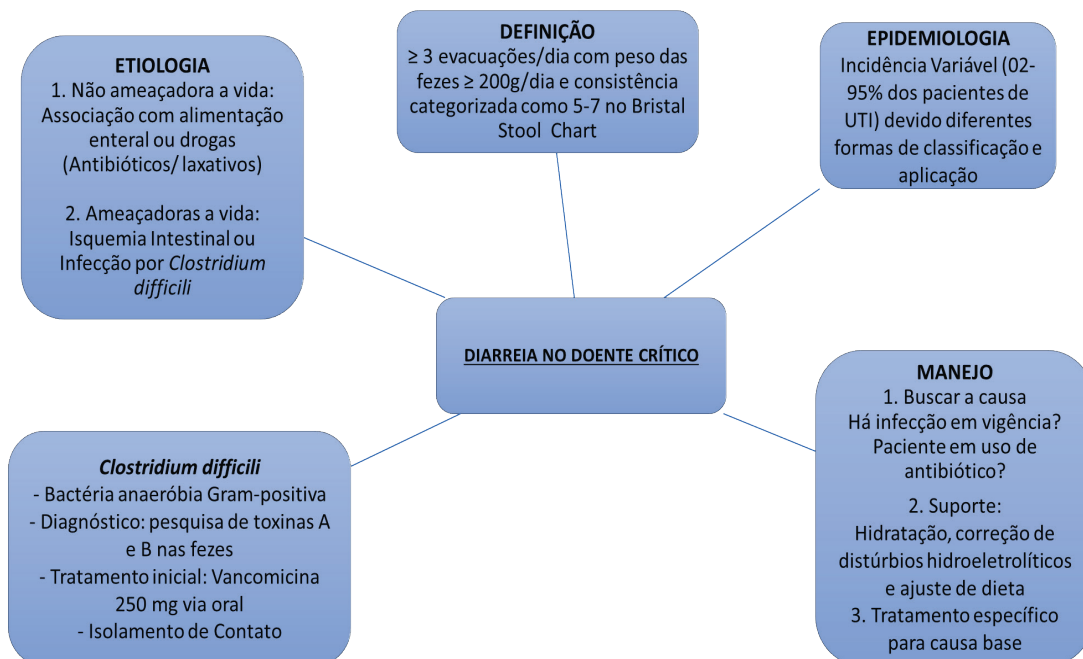
Foram solicitados para o paciente exames laboratoriais gerais, radiografia de abdome – que foi inocente - e dosagem de toxinas A e B nas fezes, sendo detectados aumento da proteína C reativa, leucocitose e positividade para as toxinas supracitadas. Dado o diagnóstico de colite pseudomembranosa, foram iniciadas medidas de suporte, com correção da desidratação com solução fisiológica, prescrita dieta constipante pobre em gordura e vancomicina 250 mg, 6/6 horas, via oral, mantida por 10 dias. Optou-se, ainda, pela suspensão de Piperacilina/Tazobactam, devido ser o provável desencadeador da colite, e por melhora do quadro pulmonar do paciente. Após revisão da prescrição médica, foi suspenso laxativo. O paciente evoluiu, então, com melhora do quadro diarreico, sendo transferido à enfermaria para seguimento clínico.

TAKE A HOME MESSAGE

A diarreia é vista como uma das complicações mais frequentes em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI). Dadas as suas causas multifatoriais, a investigação é complexa, pois pode implicar em todo o estado clínico do enfermo, influenciando diretamente em seu processo de recuperação. Descobrir a etiologia é fundamental para o tratamento efetivo, visto que, quanto mais tempo o paciente permanecer na unidade de terapia intensiva, maior o índice de morbimortalidade e elevação dos custos para o hospital.

QUADRO RESUMO

Figura 1 - Mapa resumo sobre diarreia no doente crítico



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLASER, A. R.; DEANE, A. M.; FRUHWALD, S. **Diarrhoea in the critically ill**. *Current Opinion in Critical Care*: April 2015 - Volume 21 - Issue 2 - p 142-153. Disponível em: https://journals.lww.com/co-criticalcare/Abstract/2015/04000/Diarrhoea_in_the_critically_ill.9.aspx. Acesso em: 05 de Jan de 2021
2. RODRIGUES, J. B; FRAGA, I. M. L; MELO, F. S; FERREIRA, D. S. S. A; **Factors associated with diarrhea in a unit of intensive therapy: cohort study**. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*. 2018. Volume 38, n 2, p. 127-132. Disponível em: <https://revista.nutricion.org/PDF/JRODRIGUES.pdf>. Acesso em: 05 de jan de 2021.
3. ALKHAWAJA, S. **Diarrhea in Critically Ill Patient**. *EC Nutrition*, 2017, volume 9, n 2, p. 105-115.
4. KISS, O; MAIZIK, J; TAMME, K; ORAV, A; VAN DE POLL, M.C.G.; BLASER, A. R. **Diarrhea and elevation of plasma markers of cholestasis are common and often occur concomitantly in critically ill patients**. *J Crit Care*. 2020, volume 60, n, p. 120-126. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0883944120306493?via%3Dihub>. Acesso em: 20 de Dez 2020
5. BURKE, K. E.; LAMONT, J.T. **Clostridium difficile infeccion: a worldwid disease**. *GutandLiver*, Coréia, volume 8, número 1, p. 1-6, janeiro de 2014. Disponível em: <https://www.gutnliver.org/journal/view.html?volume=8&number=1&spage=1&year=2014>. Acesso em: 10 de jan de 2021.
6. LINDBERG *et al*. **World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation--a global perspective**. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Oct;45(9):838. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/constipation-portuguese-2010.pdf>. Acesso em: 20 de Dez 2020
7. McDONALD, L.C, *et al*. **Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017**. Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), *Clinical Infectious Diseases*, Volume 66, Issue 7, 1 April 2018, Pages e1–e48. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/66/7/e1/4855916>. Acesso em: 27 de Dez 2020
8. TIRLAPUR, N., PUTHUCHEARY, Z., COOPER J. *et al*. **Diarrhoea in the critically ill is common, associated with poor outcome and rarely due to Clostridium difficile**. *Sci Rep* 6, 24691 (2016). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep24691#citeas> Acesso em: 27 de Dez 2020.

9. WEITING, C; HEHAO, W; YINGZI, C; DANQIN, Y. and RENHUI, C. **The independent risk factors of early diarrhoea in enteral nutrition for ICU patients.** Journal of International Medical Research 2019, Vol. 47(10). Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060519868340>. Acesso em: 05 de jan de 2021

DOACS COMO PREVENÇÃO PARA TROMBOEMBOLISMO VENOSO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Ismael Nobre de Sena Silva, Paula Séphora Galvão Araújo, Mário Vilâny G. B. Oliveira

INTRODUÇÃO

O Tromboembolismo Venoso (TEV) é uma complicação potencialmente grave que afeta pacientes oncológicos. Vários estudos mostraram a redução de TEV, com o implemento da terapia com heparina de baixo peso molecular, mostrando-se efetiva para a trombopprofilaxia nesses pacientes, porém como efeito adverso, possui um maior risco de sangramento. Dessa forma é necessário estratificar o risco do paciente evoluir com esses eventos no contexto hospitalar e ambulatorial, além de considerar comorbidades pré-existentes, tais como: insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), trombofilias, TEV prévio, AVC, obesidade, idade avançada e determinados tipos de cânceres (mieloma múltiplo, câncer de estômago e de pâncreas). Para esses últimos deve-se considerar: a localização, tipo histológico, estadiamento e tempo desde o diagnóstico, para pesar o risco de TEV e o benefício da trombopprofilaxia em pacientes submetidos a tratamento. No paciente em regime ambulatorial, é possível utilizar escores para auxiliar na decisão, como o escore Khorana (Tabela 1), que avalia parâmetros como o tipo de neoplasia e alterações hematológicas [5].

Tabela 1 - Escore de Khorana

Variáveis	Score
Tumores altos (estômago, pâncreas)	2
Tumores de alto risco (pulmão, linfoma, ginecológico, bexiga, testicular, excluindo próstata)	1
Nível de hemoglobina < 100 g/L ou uso de fatores de crescimento de eritrócitos	1
Contagem de leucócitos pré-quimioterapia > 11 x 10 ⁹ /L	1
Contagem de plaquetas pré-quimioterapia ≥ 350 x 10 ⁹ /L	1
Índice de massa corporal ≥ 35 kg/m ²	1

Uma pontuação de 0 = categoria de baixo risco. Uma pontuação de 1-2= categoria de risco intermediário. Uma pontuação ≥ 3 = categoria de risco muito alto. Adaptado de UpToDate [31]

É importante ressaltar que muitos indivíduos que possuem câncer desenvolverão TEV. Foi observado em vários estudos que em média 10% - 50% dos pacientes podem apresentar essa complicação, dependendo do tipo de câncer, o qual a sua incidência foi mais significativa no momento do diagnóstico ou no primeiro ano após o diagnóstico de câncer, durante quimioterapia e em pacientes com metástases. Desse modo, ponderar o início de profilaxia é muito relevante, dado que a relação de TEV, mortalidade e morbidade é muito alta em pacientes acometidos com essa patologia [4,5].

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 70 anos de idade, apresenta história de icterícia progressiva nos últimos 6 meses associada a prurido, perda de peso importante, não mensurada, e hiporexia. Evoluiu há uma semana com dor em membro inferior direito, com aumento do diâmetro da panturrilha em relação ao membro contralateral. Procurou emergência devido à persistência da dor apesar do uso de analgésicos. Ao exame físico apresentava sinais de caquexia e icterícia importante (4+/4), além de dor a palpação de panturrilha direita e assimetria, com diâmetro aumentado em relação ao membro contralateral. Restante do exame sem alterações.

FISIOPATOLOGIA

O Tromboembolismo Venoso (TEV), refere-se a qualquer evento trombótico ou embólico, envolvendo o território venoso. A trombose venosa profunda (TVP) é a formação patológica de um coágulo dentro do sistema venoso. Ocorre mais frequente nos membros inferiores, mas pode acontecer em outros territórios, como o cerebral ou ainda os vasos esplancnicos. O cuidado maior deve ser para os trombos que se formam em veias proximais, acima da veia poplítea. Esse coágulo, de grande tamanho, tem mais facilidade de migrar para veia cava, átrio direito, ventrículo direito e artérias pulmonares, levando a obstrução do fluxo arterial e ocasionando o chamado tromboembolismo pulmonar (TEP) [5].

No caso de pacientes oncológicos o risco para TEV se dá por inúmeros fatores associados concomitantemente, tais como:

Fatores Inerentes E Peculiares Do Tumor:

- Com a proliferação celular sustentada, insensibilidade aos sinais inibitórios de crescimento, evasão do sistema imune e resistência à morte celular, as células tumorais produzem fatores angiogênicos como o VEGF e PDGF, ocorrendo, dessa forma, um processo de neovascularização. Os vasos sanguíneos tumorais diferem dos vasos normais por serem tortuosos, irregulares,

permeáveis e ineficientes, levando a exposição tecidual, ativação da cascata de coagulação e, conseqüentemente, a formação de trombos.

- Invasão tumoral de vasos, exposição de tecido e ativação da cascata de coagulação

- Liberação de citocinas, fator tecidual e fator de necrose tumoral, predispondo ao estado de hipercoagulabilidade.

- Neoplasias que apresentaram a maior incidência de TEV como pâncreas, cérebro, fígado, mieloma múltiplo e qualquer forma de câncer em estágio localmente avançado ou em fase metastática.

Fatores Anatômicos:

- Obstrução: Dependendo da localização do tumor e de seu tamanho é possível ocorrer compressão venosa, com estase sanguínea e formação de trombos.

Fatores Relacionados Ao Tratamento Medicamentoso Quimioterápico:

- Os agentes quimioterápicos ativam o sistema de coagulação, dentre eles: Talidomida, Lenalidomida, Tamoxifeno e Bevacizumabe; outros agem causando deficiência de antitrombina, como a L-asparaginase, quimioterápico usado no tratamento da Leucemia Linfooblástica Aguda (LLA).

Fatores Correlacionados A Terapia Ambulatorial Ou Hospitalização:

- Terapia em regime hospitalar, com longos períodos de hospitalização, e, principalmente, se o paciente é acamado, debilitado ou imobilizado, favorecem a lentificação do fluxo sanguíneo/estase e formação de trombo.

- Cateteres de quimioterapia lesam os vasos e expõe o tecido, conseqüentemente ativando a cascata de coagulação.

Fatores Relacionados Ao Paciente:

- São comuns alguns fatores inerentes aos pacientes que propiciam o risco aumentado de TEV como doenças hematológicas, obesidade, idade avançada (principalmente os idosos ≥ 65 anos), uso recente de esteroides, albumina sérica < 3 g/dL, plaquetas > 400.000 /microL e pacientes com histórico de TEV prévio.

- As comorbidades também são fatores importantes para o risco de desenvolver TEV, tal como a insuficiência respiratória crônica, DPOC e insuficiência venosa.

Fatores Relacionados A Procedimentos Cirúrgicos E Complicações Pós-Operatórias:

- Estudos realizados observaram que em algumas cirurgias específicas o risco de TEV aumentava, como por exemplo: esofagectomia, cistectomia, pancreatectomia, gastrectomia, colectomia, pneumectomia e histerectomia. Observou-se também que cirurgias que ultrapassaram 2 horas aumentaram o risco para desenvolvimento de TEV [4,5].

QUADRO CLÍNICO

Depende do local de acometimento do trombo, variando desde sinais e sintomas de trombose venosa profunda, como dor e empastamento de panturrilha à quadros graves de tromboembolismo pulmonar, com taquidispneia, dor torácica e falência de ventrículo direito. Além disso, também, é possível acontecer trombose de locais atípicos, com ampla variedade de manifestações clínicas.

CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico de TVP, podemos utilizar exames como o ultrassom (USG) com doppler de membros inferiores e no tromboembolismo pulmonar exames como a angiotomografia de tórax com contraste. Além disso, é preciso avaliar o risco de desenvolver essas complicações através de escores, evitando investigações desnecessárias. [1]

TRATAMENTO

Profilaxia Primária

A princípio usa-se a anticoagulação profilática por períodos curtos, durante os estados críticos de alta probabilidade de desenvolvimento de TEV, como, por exemplo, síndrome da imobilidade ou mobilidade reduzida, hospitalização por agudização da doença, indivíduos com leucemia linfoblástica aguda (LLA), após cirurgias extensas ou alto risco de desenvolver TEV a partir dos critérios clínicos. No paciente ambulatorial, a anticoagulação profilática deve ser considerada nos pacientes que apresentarem escore de Khorana > 2. As opções de escolha para a anticoagulação profilática em pacientes com câncer para prevenção de TEV são amplas, sendo os mais utilizados a Heparina de Baixo Peso Molecular e os Anticoagulantes Orais Diretos (DOACs). A profilaxia mecânica com botas pneumáticas pode ser uma escolha para pacientes hospitalizados com câncer, os quais apresentam risco elevado para sangramento, onde o emprego de anticoagulantes seriam deletérios para saúde desses pacientes.

As contraindicações são cirurgias recentes, diátese hemorrágica e plaquetas < 50.000/ microL [1,2].

Em pacientes com câncer que irão submeter-se à cirurgia é aconselhado a profilaxia perioperatória iniciada aproximadamente 12h antes, pois está bem estabelecido nos estudos que tem um impacto na redução TEV e consequente redução na mortalidade. Após o procedimento cirúrgico, durante o pós-operatório é necessário uma anticoagulação profilática mais extensa por volta de 10-14 dias [2].

Profilaxia Secundária

O conceito de profilaxia secundária é quando o evento ou doença já aconteceu e queremos evitar que novos eventos aconteçam. Nesse caso, é necessário utilizar os anticoagulantes em dose plena, levando em consideração o risco de sangramento dos pacientes. Nos pacientes com neoplasias sem proposta curativa o tempo de anticoagulação é indeterminado [1,2].

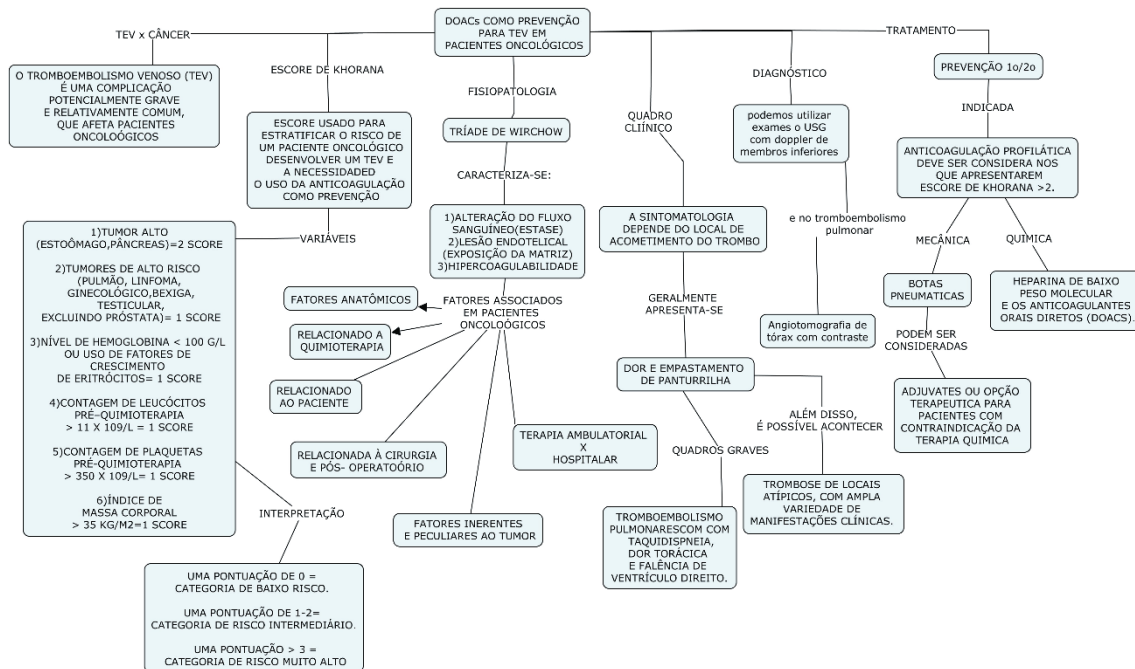
FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

O paciente realizou tomografia de abdome com contraste que mostrou lesão sugestiva de neoplasia localizada na cabeça do pâncreas com invasão de estruturas adjacentes sem possibilidade de ressecção cirúrgica. Além disso, USG com doppler de membro inferior direito mostrou trombose profunda de sítio proximal. Recebeu acolhimento pelo serviço de cuidados paliativos do hospital e indicação de limitação terapêutica, visando conforto e melhora da qualidade de vida, com desospitalização em uso de anticoagulação plena com Rivaroxabana por período indeterminado.

TAKE HOME MESSAGE

Podemos observar que em pacientes oncológicos existe uma propensão significativa de desenvolvimento de TEV, no qual precisamos ficar sempre atentos a essa associação (câncer x TEV), observando sinais, sintomas e os critérios de riscos para que possamos iniciar a profilaxia primária ou secundária, atentando sempre para o risco x benefícios, suas contraindicações, risco de sangramento e individualizando o plano terapêutico de cada paciente.

QUADRO RESUMO



Quadro resumo do manejo DOACs como prevenção para TEV em pacientes oncológicos.

Adaptado das referências bibliográficas [1,2,3,4,5]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BUIJS JT, Laghmani EH, van den Akker RFP, et al. The direct oral anticoagulants rivaroxaban and dabigatran do not inhibit orthotopic growth and metastasis of human breast cancer in mice. *J Thromb Haemost* 2019
2. KAHALE LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, et al. Oral anticoagulation in people with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12:CD006466
3. KEY NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020
4. MONTROY J, Lalu MM, Auer RC, et al. The Efficacy and Safety of Low Molecular Weight Heparin Administration to Improve Survival of Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2020
5. STREIFF MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

Rafael Diogo Carneiro de Araújo, Giovanna Mendes Pessoa, Marcelo Cidrão Frota

INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é uma doença hepática metabólica associada a obesidade, resistência insulínica, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, hiperlipidemia e síndrome metabólica. Essa patologia afeta mais de um quarto da população adulta global, estando em crescimento devido ao contínuo aumento da prevalência dos seus fatores de risco [1]. A DHGNA é subdividida em dois espectros que correspondem ao Fígado Gorduroso Não Alcoólico (NAFL), no qual há presença de depósito gorduroso sem evidência de inflamação/fibrose significativas, enquanto a Esteatohepatite Não-Alcoólica (NASH) é marcada por lesão hepatocitária em variados graus.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 59 anos, encaminhado para a consulta com o hepatologista por conta de “alterações no fígado”. Obeso, hipertenso, diabético tipo II e dislipidêmico misto há mais de 10 anos.

Exame Físico Geral: estado geral regular, lúcido, hidratado, fácies atípica, anictérico. PA 130x85mmHg, 75bpm, 15irpm. Peso: 112kg. Circunferência Abdominal: 120cm. Altura: 1,75m. IMC: 36,6 kg/m². Presença de telangiectasias no troco superior, eritema palmar e *Acantose Nigricans*.

Exame Físico de Abdome: abdome globoso, indolor à palpação, sem sinal de peritonite. RHA preservados. Ausência de sopros. Sinais de ascite negativos. Hepatimetria: 14cm em LD e 9cm em LE. Fígado palpável 4cm abaixo do rebordo costal, indolor. Espaço de Traube ocupado.

Foi feita a hipótese de doença hepática, e foram solicitados exames laboratoriais para avaliação de função hepática, possíveis etiologias e complicações.

EPIDEMIOLOGIA

A DHGNA é atualmente a doença hepática mais comum em países ocidentais industrializados, apresentando prevalência global estimada em 25%, atingindo aproximadamente 30% na América do Sul, com muitos estudos indicando que esse resultado é em decorrência, principalmente, do Brasil. Na Europa, a prevalência é de 24% e é maior (cerca de 27%) em áreas urbanas, pois são mais comuns os altos níveis de obesidade e síndrome metabólica [2]. Além disso, cerca de 2% dos americanos adultos irão desenvolver cirrose associada à esteatohepatite não alcoólica em algum momento de suas vidas [3].

Segundo um estudo prospectivo publicado 2021 com 1.773 adultos com DHGNA acompanhados por aproximadamente 4 anos, a mortalidade e a incidência de complicações relacionadas ao fígado aumentam com os estágios de fibrose [1].

Segundo esse mesmo estudo, algumas doenças coexistentes com DHGNA incluem hipertensão (61%), diabetes (42%), hepatopatia crônica (6%) e câncer hepático primário prévio (10%). Ademais, ascite e encefalopatia hepática foram as repercussões mais frequentes no histórico dos pacientes [1].

O risco de doenças cardiovasculares é um dos mais preocupantes em pacientes com DHGNA, pois, pacientes com DHGNA, além da importante associação com síndrome metabólica, possuem maior risco cardiovascular independente da obesidade ou outros fatores de risco. Há vasodilatação mediada por fluxo prejudicada e aumento da espessura média da artéria carótida [4]. Há uma grande associação de DHGNA com síndrome metabólica.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica é complexa e envolve múltiplos mecanismos. O fígado participa da produção da glicose plasmática em jejum e da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e, em indivíduos saudáveis, a insulina irá suprimir a produção de ácidos graxos livres do tecido adiposo e a produção de VLDL hepática. Os indivíduos com obesidade apresentam aumento do tecido adiposo visceral, gerando resistência à insulina e, conseqüentemente, hiperinsulinemia, o que irá aumentar os ácidos graxos livres circulantes, a produção hepática de VLDL e gliconeogênese.

Como resultado, forma-se o quadro de esteatose hepática excessiva, o qual pode resultar em lipotoxicidade hepatocelular via estresse oxidativo de organelas. Dessa maneira, o estresse do retículo endoplasmático e a disfunção mitocondrial impulsionam a produção de espécies reativas de oxigênio, levando ao balonamento hepatocitário e à inflamação e morte celular por apoptose, originando a esteatohepatite não alcoólica.

Todos esses mecanismos resultam na produção de citocinas pró-inflamatórias, que causam a infiltração de células estreladas e macrófagos hepáticos especializados (Células de Kupffer) os quais recrutam ainda mais macrófagos periféricos, células T e neutrófilos para regular a hepatotoxicidade. Além disso, as células estreladas proliferam, em resposta ao TNF-alfa, IL-1beta e outros citocinas pró-inflamatórias, para secretar proteínas da matriz extracelular, levando à fibrose progressiva e cirrose [5].

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DHGNA envolve a demonstração de esteatose hepática por imagem ou biópsia, exclusão de consumo significativo de álcool, exclusão de outras causas de esteatose hepática/hepatite crônica [6]. O ultrassom abdominal é o método mais comumente utilizado com sensibilidade e especificidade de 85% e 90%, respectivamente. Outra técnica possível é a ressonância espectroscópica magnética, a qual permite a quantificação da gordura hepática e é muito sensível para pequenas quantidades, porém o custo-benefício não é sempre vantajoso.

A biópsia é o padrão ouro para o diagnóstico e estadiamento, mas é um procedimento invasivo reservado para pacientes em que é necessário esclarecer a etiologia da doença hepática crônica ou quando o grau de fibrose hepática ou o diagnóstico de cirrose não podem ser claramente verificados com medidas não invasivas [5].

TRATAMENTO

O tratamento da DHGNA é composto por muitos fatores, que podem incluir dieta e mudança de estilo de vida, farmacoterapia, cirurgia bariátrica e transplante de fígado.

Para pacientes sem fibrose (F0) ou com fibrose insignificante (F1), terapias intensivas não são recomendadas e mudança de estilo de vida é o principal manejo e pode ser associado com ingestão de vitamina E e/ou Pioglitazona. Outrossim, para pacientes com fibrose avançada (F2 ou mais) quando a esteatohepatite é diagnosticada, o manejo é feito de acordo com a severidade da fibrose [3].

Dieta E Mudança De Estilo De Vida

Quanto mais rápida for realizada a identificação da doença, maiores serão as chances das modificações dos fatores de risco. Na maioria dos casos, dieta, perda de peso e exercício são as principais maneiras de manejo dos pacientes [6]. A Dieta Mediterrânea tem demonstrado eficiência em reduzir os riscos da síndrome metabólica [5].

Farmacoterapia

As diretrizes da Associação Europeia de Estudo do Fígado indicam farmacoterapia em pacientes com esteatohepatite não alcoólica progressiva com fibrose (> F2), esteatohepatite não alcoólica em estágio inicial com alto risco de progressão da doença (idade > 50 anos, múltiplos fatores de risco metabólicos, ALT elevada) e aqueles com esteatohepatite não alcoólica ativa com marcadores inflamatórios elevados [5].

Para pacientes com diabetes mellitus, Pioglitazona e Liraglutida mostram

efeito de melhora na sensibilidade a insulina, nos níveis de aminotransferases e no grau de esteatohepatite. Ademais, para pacientes com esteatohepatite não alcoólica e estágio da fibrose > 2, vitamina E pode ser utilizada [5].

Cirurgia Bariátrica E Transplante de fígado

A cirurgia bariátrica é uma opção para pacientes com obesidade severa (IMC ≥ 40 ou ≥ 35 com comorbidades), mas deve ser associada as mudanças no estilo de vida. O transplante do fígado torna-se um desafio, pois pacientes apresentam IMC elevado e risco metabólico, além disso o transplante não reverte o processamento metabólico subjacente que leva ao desenvolvimento da esteatose hepática [5].

COMPLICAÇÕES

As complicações da DHGNA são variadas e podem envolver múltiplos sistemas. Uma das principais complicações é a cirrose hepática, pois 25% dos casos de esteatohepatite com fibrose progressiva evoluem para cirrose [5].

Ademais, estudos publicados mostraram que a mortalidade entre os pacientes com DHGNA foi maior do que na população geral, principalmente, devido a doenças cardiovasculares concomitantes e disfunção hepática [4].

Carcinoma Hepatocelular (CHC) é a complicação mais temida da DHGNA. CHC é a quinta causa mais comum de câncer no mundo e a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica é uma das principais razões desse resultado [5].

FECHAMENTO CASO CLÍNICO

Em consulta de retorno, apresentou alterações nos seguintes exames:

- Hemoglobina 13,1 (V.R.: 14 - 18);
- Neutrófilos 7.100 (V.R: 1.400-6.500);
- Plaquetas 110.000 (V.R.: 150.000 – 450.000);
- Hemoglobina Glicada 8,6%;
- AST 58 (Limite Superior: 28);
- ALT 53 (Limite Superior: 45);
- Fosfatase Alcalina 151 (Limite Superior: 120);
- Gama-GT 36 (Limite Superior: 29).
- INR 1,5 (Limite Superior: 1,3)
- Bilirrubina Total 1,9 - Direta 1,2 (Limite BT: 1,2)
- Albumina 2,9 (Limite Inferior: 3,5)

Outros exames: Anti-HCV Negativo; HbsAg Negativo; Anti-HBc Negativo; Anti-HbS Positivo (Pós-Vacinal).

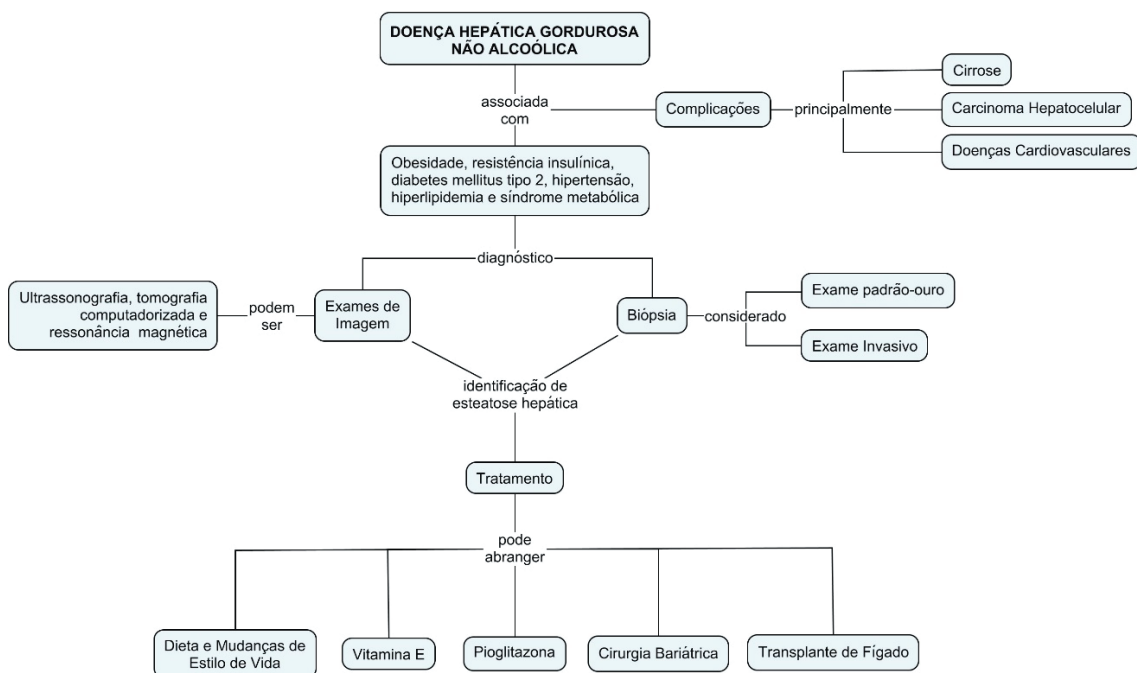
Além dos exames laboratoriais, foi solicitado um USG de abdome superior com fígado de dimensões aumentadas, hiperecogenicidade e textura heterogênea e esplenomegalia homogênea. Endoscopia Digestiva Alta (EDA) com presença de varizes esofágicas de fino calibre, sem sinais de sangramento.

Diante dos achados, a principal hipótese foi de esteatohepatite não alcoólica e iniciado manejo com mudança de estilo de vida, tratamento de comorbidades e utilização de Vitamina E oral.

TAKE HOME MESSAGE

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica é uma patologia silenciosa e potencialmente fatal pela associação com Doenças Crônicas Não Transmissíveis relacionadas a obesidade e aumento do risco cardiovascular, além de possível progressão para doença hepática terminal. Desse modo, o seu diagnóstico precoce é essencial para o prognóstico do paciente e a mudança do estilo de vida é a principal maneira de prevenção da doença e complicações.

QUADRO RESUMO



Autoria: Rafael Diogo Carneiro de Araújo, Giovanna Mendes Pessoa, Marcelo Cidrão Frota. 2022.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SANYAL, Arun J. et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The New England Journal of Medicine*, [S. l.], n. 385, p. 1559-1569, 21 out. 2021. DOI 10.1056/NEJMoa2029349. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2029349>. Acesso em: 22 jan. 2022
2. YOUNOSSI, Zobair M. Non-alcoholic fatty liver disease: A global public health perspective. *Journal of Hepatology*, [s. l.], v. 70, p. 531–544, 2019. DOI 10.1016/j.jhep.2018.10.033. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414863/>. Acesso em: 23 jan. 2022
3. DIEHL, Anna M.; DAY, Christopher. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*, [S. l.], n. 377, p. 2063-2072, 23 Nov. 2017. DOI 10.1056/NEJMra1503519. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1503519>. Acesso em: 29 jan. 2022
4. TARGHER, Giovanni et al. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The New England Journal of Medicine*, [S. l.], n. 363, p. 1341-1350, 30 set. 2010. DOI 10.1056/NEJMra0912063. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra0912063?articleTools=true>. Acesso em: 29 jan. 2022
5. HUANG, Tony (Dazhong); BEHARY, Jason; ZEKRY, Amany. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Internal Medicine Journal*, [s. l.], v. 50, p. 1038-1047, 2020. DOI 10.1111/imj.14709. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760676/>. Acesso em: 23 jan. 2022
6. NEUSCHWANDER-TETRI, Brent A. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine*, [s. l.], 2017. DOI 10.1186/s12916-017-0806-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28241825/>. Acesso em: 23 jan. 2022

DOENÇAS COM INTERAÇÃO CORAÇÃO E FÍGADO

Carol Anne da Silva Fernandes, Ariany Cláudio Lima Mota, Marcelo Cidrão Frota

INTRODUÇÃO

A interação Coração-Fígado é um tema pouco abordado dentro da Graduação em Medicina, porém muito prevalente na prática médica, envolvendo várias doenças e síndromes clínicas importantes. De forma geral, a interação Coração-Fígado pode ser dividida em três principais grupos:

Doenças Cardíacas afetando o Fígado

Doenças Hepáticas afetando o Coração

Doenças Cardíacas e Hepáticas com etiologia comum

No grupo das “Doenças cardíacas afetando o fígado” podemos citar as alterações da função hepática no contexto da Insuficiência Cardíaca (Hepatopatia Congestiva), a Hepatite Isquêmica cardiogênica, a Fibrose Hepática Congestiva e a Cirrose Cardíaca. No grupo das “Doenças hepáticas afetando o coração” inclui-se principalmente a Cardiomiopatia Cirrótica, além de Derrame pericárdico na cirrose e Insuficiência cardíaca causada por shunts arteriovenosos hepáticos. Já no grupo das “Doenças cardíacas e hepáticas com etiologia comum”, é relevante citar causas infecciosas (miocardite secundária a HCV ou HIV), metabólicas (Hemocromatose, Amiloidose), imunes (LES), vasculares e toxicomedicamentosas [3].

Dessa forma, nota-se a complexidade dessa categoria de doenças e a necessidade de maior conhecimento acerca delas para diagnóstico adequado e melhor abordagem dos pacientes na prática médica. Uma vez que é um tema pouco discutido e pouco abordado, o que pode levar a um subdiagnóstico dessas condições associadas e até mesmo prejudicar o manejo clínico do paciente.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 63 anos, natural de Pernambuco e atual residente no Rio de Janeiro, portador de Cirrose Hepática relacionada a álcool e Hepatite C (diagnosticada há 9 anos). Em uso de Propranolol 20mg 3x/dia, Omeprazol 40mg/dia de Furosemida 40mg/dia.

Admitido no pronto socorro com história de febre, dispneia com piora progressiva até ortopneia e distensão abdominal com dor difusa há 3 dias. Não houve alteração do estado mental. Nega história prévia de nefropatia ou de doença cardíaca.

Ao exame físico, apresentava taquicardia, taquipneia com esforço respiratório e saturação de 94% no ar ambiente. Presença de extremidades frias e PA de 90/70mmHg sem queda postural. Havia sinais clínicos de desnutrição,

de palidez e de ascite volumosa.

Eletrocardiograma evidenciou ritmo sinusal e Endoscopia Digestiva Alta mostrou grandes varizes esofágicas, gastrite erosiva e gastropatia congestiva. Peritonite Bacteriana Espontânea foi confirmada por paracentese diagnóstica e terapêutica [2].

DISCUSSÃO

No Brasil, as doenças cardiovasculares têm grande importância em relação à saúde da população, sendo consideradas, desde a década de 90, uma das principais causas de morte no país [4]. Ademais, doenças hepáticas também possuem relevância no contexto epidemiológico nacional, uma vez que desordens do fígado, como Cirrose, constituem um fator de destaque crescente de morbimortalidade no mundo [1].

Nesse contexto, é evidente a importância epidemiológica desses dois tipos de moléstias, cabendo ainda ressaltar que esses distúrbios, de coração e de fígado, podem estar relacionados, fato demonstrado pela existência de doenças ou de agravos de início com acometimento cardíaco, que resultam em problemas hepáticos e vice versa. Diante do exposto, será discorrido, brevemente, acerca desses cenários.

Doenças cardíacas que afetam o fígado

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma das causas mais importantes de acometimento cardíaco que resulta em alterações hepáticas [3]. A IC moderada ou grave (principalmente de acometimento de câmaras direitas) aumenta a pressão venosa central, devido ao bombeamento cardíaco inadequado. Esse aumento pressórico é transmitido ao fígado por via regressa de acúmulo sanguíneo na veia cava inferior e, posteriormente, as veias hepáticas [8]. Tendo em vista essa contenção sustentada de sangue no sistema venoso, devido à cronicidade da insuficiência cardíaca, ocorre uma congestão hepática crônica, a qual provoca atrofia de hepatócitos, distensão dos capilares sinusoides e fibrose centrolobular que, de forma intensa e contínua, pode resultar em Cirrose Cardíaca (CC) [5]. A CC tem como principais causas cardiopatia isquêmica, cardiomiopatia, cardiopatia valvar, doença pulmonar restritiva e doença pericárdica.

A Hepatite Isquêmica (HI) é outra condição relevante desse grupo, a qual pode ter como causa base: comprometimento da perfusão hepática (insuficiência hepática ou hipotensão aguda), hipoxemia (falência respiratória, cardíaca ou toxicidade por monóxido de carbono) ou em consequência do aumento da demanda metabólica (sepse). A Hepatite Isquêmica pode se desenvolver quando ocorre trombose da artéria hepática ou da veia porta, que pode ocorrer,

por exemplo, nas crises falciformes [13]. Frequentemente esses mecanismos fisiopatológicos podem estar associados, fato que pode convergir para a HI. Sendo assim, ocorre o comprometimento do suprimento sanguíneo hepático, resultando em necrose da zona central, a qual se desenvolve sem inflamação hepática, portanto é considerado uma hepatite não verdadeira [12,13].

As anormalidades na função hepática são mais comumente vistas em pacientes com índice cardíaco inferior a 1,5 L/min/m², podendo ocorrer em até 80% dos casos e é incomum em pacientes com índice cardíaco mais alto. Ademais, elevações modestas das transaminases hepáticas (ALT, AST), do lactato desidrogenase (LDH), gama-glutamil transferase, fosfatase alcalina e bilirrubina total e pequena redução nos níveis de albumina são frequentemente notadas em pacientes com congestão hepática passiva ou perfusão hepática reduzida [3]. As anormalidades desses marcadores não devem estar associadas a doença hepática clinicamente aparente, sendo também flutuantes, uma vez que remitem com compensação da insuficiência cardíaca [7].

Doenças hepáticas que afetam o coração

Alterações da função cardíaca podem estar presentes em pacientes com Cirrose Hepática, sendo mostradas, por exemplo, pelo aumento do débito cardíaco ou pelo aumento do Ventrículo Esquerdo (VE) ou pelo aumento da velocidade média de contração da parede do VE. A hipótese dessa relação é corroborada pelo fato de que as alterações cardíacas são reversíveis em pacientes que realizaram transplante de fígado. Nesse contexto, a Cirrose Hepática é responsável por diversas consequências hemodinâmicas, como Síndrome Hepatopulmonar, Derrame pericárdico, cardiomiopatia (devido ao aumento do trabalho ventricular esquerdo) e hipertensão pulmonar plexogênica [3].

Além disso, a Cirrose Hepática pode se apresentar de forma assintomática ou por sintomas inespecíficos, geralmente associados a complicações. Esses sintomas podem ser anorexia, perda de peso, fraqueza, edema de membros inferiores, flapping, ginecomastia, eritema palmar, atrofia testicular, teleangiectasias, diminuição da PA, baqueteamento digital, icterícia, encefalopatia hepática, distúrbios na coagulação, hipoalbuminemia, dentre outros [9].

Outrossim, há a Síndrome Hepatorrenal (SHR), um quadro de insuficiência renal aguda e grave, que ocorre mais comumente em pacientes cirróticos e com ascite, sendo potencialmente reversível [2]. Destaca-se a associação de um componente cardiomiopático e a síndrome hepatorrenal, uma vez que cerca de 50% dos pacientes com SHR apresentam distúrbios cardiológicos [2,10].

Nesse contexto, devido a hipertensão portal, comum em pacientes cirróticos, ocorre uma liberação de vasodilatadores a nível sistêmico, o que causa

uma vasodilatação periférica, resultando em uma circulação hiperdinâmica e em uma compensação ionotrópica cardíaca. Porém, em determinado momento, a vasodilatação é tão intensa que a reserva sistólica e o débito cardíaco não são mais capazes de compensar esse dano orgânico [10,11].

Essa vasodilatação sistêmica ativa mecanismos vasoconstritores como sistema nervoso autônomo simpático e o SRAA, causando vasodilatação da arteríola aferente e reduzindo, assim, o fluxo renal. Dessa forma, à medida que o mecanismo cirrótico evolui, há maior ativação do mecanismo vasodilatador e, conseqüentemente, maior redução da perfusão renal, o que resulta em insuficiência renal (IR) [11].

A SHR é dividida em dois tipos. No tipo I, há uma rápida elevação da creatinina sérica (cerca de 2 vezes o valor normal), geralmente cursando também com oligúria e tem associação com quadros mais agudos, como infecções ou distúrbios metabólicos. O tipo II ocorre de maneira mais insidiosa e menos agressiva, tendo como característica importante a ascite refratária ao uso de diuréticos. Em geral, o tipo I apresenta melhor prognóstico, caso seja possível uma intervenção terapêutica [2].

Outra desordem relevante é o Derrame Pericárdico, que ao acumular líquido suficiente para comprimir o coração, é denominado Tamponamento Cardíaco, Trata-se de uma consequência muito comum em pacientes com cirrose que apresentam ascite descompensada, podendo estar presente em mais de 60% dos pacientes com esse quadro clínico [3]. Esse agravo ocorre devido ao acúmulo de líquidos resultante da vasodilatação sistêmica induzida pelo processo cirrótico, o qual promove escape de líquido para os tecidos adjacentes.

No Tamponamento Cardíaco, o líquido comprime o coração no espaço intrapericárdico e prejudica o enchimento deste órgão, o que resulta na necessidade de aumento do trabalho das câmaras cardíacas, a fim de superar o déficit gerado pelo enchimento insuficiente. Tal condição pode resultar na sintomatologia de dor precordial que melhora com flexão anterior do tórax, pulso paradoxal, dispneia, aumento da pressão jugular, aumento da frequência cardíaca e respiratória, tosse, má perfusão, podendo haver até hipotensão e choque. Além disso, o tamponamento possui uma tríade clássica: Tríade de Beck (veias distendidas do pescoço, bulhas abafadas e hipotensão arterial), mas esse conjunto de sintomas está presente apenas na minoria dos pacientes [7].

Doenças cardíacas e hepáticas de etiologia conjunta

Além de desordens separadas que podem gerar conseqüências e acometimento em ambos os órgãos, o coração e o fígado podem sofrer de distúrbios que afetem ambos simultaneamente. Esse processo pode estar

relacionado a causas infecciosas, metabólicas, imunológicas, vasculíticas ou tóxicas [3]. Esse evento é sugerido com o surgimento conjunto de sintomas cardíacos e hepáticos. No entanto, em doenças multissistêmicas, essas alterações podem aparecer em períodos diferentes. Dessa forma, pode-se exemplificar distúrbios como hemocromatose (uma vez que pode apresentar acometimento miocárdico, hepático, pancreático e cutâneo), infecção pelo vírus da Hepatite C (com hepatite, miocardite, vasculite cutânea e nefrite), Amiloidose ou Sarcoidose, AIDS (que apresente hepatite e miocardite) e overdose de paracetamol, resultando em hepatite e em miocardite [3]. No entanto, essas desordens mais sistêmicas fogem do escopo desse capítulo.

FECHAMENTO DO CASO

Paciente iniciou uso de Ceftriaxona, porém teve piora do quadro e o esquema foi substituído por Meropenem. No quarto dia após o antibiótico, houve redução do débito urinário e aumento sérico de creatinina e de ureia. Diante disso, foi prescrito inicialmente expansão com albumina endovenosa e, sem resposta, foi acrescentada noradrenalina como tratamento para SHR. Após três dias, o paciente continuou apresentando débito urinário inferior a 200mL/24h com elevação da creatinina, apesar das medidas terapêuticas.

O NT pro-BNP foi medido: 444 pg/dL (vr: 135 pg/dL), o que sugere um possível componente cardiomiopático associado. A decisão terapêutica foi iniciar dobutamina na dose de 2,5 mcg/kg/minuto, apesar da ausência de estudo ecocardiográfico.

A paciente recuperou a diurese 12 horas após o início do inotrópico.

Após 24 horas da infusão de dobutamina, foi realizado Ecocardiograma, que mostrou fração de ejeção de 62,3% e “strain” longitudinal global de 29%. Assim, a dobutamina foi suspensa e sua condição reavaliada após 30 minutos. Houve redução da tensão sistólica global para 18% e da fração de ejeção para 51,8%. Após o reinício da infusão de dobutamina, houve normalização dos parâmetros.

Nos cinco dias seguintes, o débito urinário aumentou progressivamente, com uma redução da creatinina sérica. A paciente recebeu alta após quinze dias da intervenção, apresentando débito urinário normal e creatinina sérica dentro do limite da normalidade.

Portanto, o caso descreve um paciente sem história de cardiopatia que desenvolveu SHR tipo I devido a uma Peritonite Bacteriana Espontânea, a qual evoluiu para oligúria [2].

QUADRO RESUMO

Principais síndromes envolvendo interação Coração-Fígado

	Fisiopatologia	Quadro clínico	Etiologia
Insuficiência cardíaca	Aumento da pressão venosa, que pode resultar em congestão hepática	Edema em MMII, estase jugular, dispneia, fadiga, ascite e insuficiência hepática	Doença cardíaca com acometimento hepático
Cirrose hepática	Fibrose hepática e shunts vasculares	Assintomático ou apresenta sintomas inespecíficos, como anorexia, perda de peso, fraqueza, edema em MMII, ginecomastia, eritema palmar, hipoalbuminemia	Doença hepática com acometimento cardíaco
Síndrome Hepatorrenal	A vasodilatação sistêmica estimula mecanismos vasoconstritores, os quais constroem a arteríola aferente, reduzindo o fluxo renal e taxa de filtração glomerular	Icterícia, oligúria ou anúria, colúria, inchaço abdominal, encefalopatia hepática, delírio, náuseas e vômitos, demência e ganho de peso	Doença hepática com acometimento cardíaco
Tamponamento cardíaco	A vasodilatação sistêmica da cirrose hepática causa extravasamento de líquido para o espaço intrapericárdico, comprimindo o coração	Tríade de Beck, dor precordial que melhora com flexão anterior do tórax, pulso paradoxal, dispneia, taquidispneia	Doença hepática com acometimento cardíaco

TAKE HOME MESSAGE

Apesar da grande importância da temática interação Coração-Fígado para a prática médica, ela ainda é pouco discutida dentro dos cursos de graduação. Essa situação de desconhecimento pode gerar subdiagnóstico, prejudicando, assim, a abordagem e condução clínica dos pacientes.

As etiologias desses distúrbios podem ser de origem cardíaca, hepática ou conjunta. As desordens de origem cardíaca afetam o fígado devido, principalmente, a um déficit de perfusão, o qual é muito sentido neste órgão, uma vez que aproximadamente 25% do débito cardíaco passa pelo fígado [5]. Já os distúrbios de etiologia hepática, derivados da cirrose, geram uma desregulação entre vasodilatadores e vasoconstritores, ocasionando, assim, sintomas cardiovasculares.

Finalmente, há ainda distúrbios de acometimento conjunto de fígado e de coração, os quais são originados de distúrbios mais sistêmicos e metabólicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVES, CS. **PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA CIRROSE HEPÁTICA**. Dissertação de Mestrado—Universidade do Porto: [s.n.]. 2013. Disponível em: < <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/72330/2/31105.pdf> >
2. MOCARZEL, L. et al. Hepatorenal syndrome with cirrhotic cardiomyopathy: case report and literature review. **Case reports in hepatology**, v. 2015, 2015
3. NASCHITZ, J. E. et al. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *American heart journal*, v. 140, n. 1, p. 111-120, 2000
4. NASCIMENTO, B. R. et al. Epidemiologia das doenças cardiovasculares em países de Língua Portuguesa: dados do "Global Burden of Disease", 1990 a 2016. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 110, n. 6, p. 500-511, 2018
5. MOLLER, SOREN; BERNARDI, MAURO; Interactions of the heart and the liver; **European Heart Journal** (2013) 34, 2804–2811 doi:10.1093/eurheartj/eh246
6. VERAS, R. S. C. et al. Perfil das doenças hepáticas crônicas no ambulatório do Unifeso. **Cadernos da Medicina-UNIFESO**, v. 1, n. 1, 2018
7. SERRANO JR, C. V.; TIMERMAN, A.; STEFANINI, E. Tratado de cardiologia SOCESP. In: **Tratado de Cardiologia SOCESP**. 2009
8. SHAH, S. C.; SASS, D.A. Cardiac hepatopathy: a review of liver dysfunction in heart failure. **Liver Res Open J**, v. 1, n. 1, p. 1-10, 2015
9. CIVAN, J. M. Cirrose. Manuais MSD. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-hepáticos-e-biliares/fibrose-e-cirrose/cirrose>>. Acesso em: 28 jan de 2021
10. WIESE, S. et al. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance.

- Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 11, n. 3, p. 177, 2014
11. XANTHOPOULOS, A. et al. Heart failure and liver disease: cardiohepatic interactions. **JACC: Heart Failure**, v. 7, n. 2, p. 87-97, 2019
 12. SEETO, R. K., FENN B., ROCKEY, D.C. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med.* 2000;109(2):109-13
 13. SILVESTRE, O. M. et al. Interações Cárdio-Hepáticas-da Hipótese dos Humores ao Transplante de Órgãos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, p. e65-e67, 2014

EFEITOS ADVERSOS DURANTE A PERI-INTUBAÇÃO

Lucas Dourado Mapurunga Pereira, Danielle Oliveira Costa de Souza, Mauro Henrique Nascimento Ramalho Filho

INTRODUÇÃO

A Intubação Orotraqueal (IOT) é um tema de especial relevância na prática médica, principalmente no contexto da pandemia por SARS-CoV 2, a qual se alastrou pelo mundo em 2020, onde viu-se um aumento importante da realização de tal procedimento. De forma geral, a IOT se aplica no cotidiano das intervenções hospitalares em dois momentos distintos, sendo eles: em procedimentos cirúrgicos eletivos ou em atendimentos de urgência pré-hospitalar, em ambiente de enfermaria e em unidade de terapia intensiva.

Considerando que a IOT é uma intervenção comum, esta deve ser habilidade essencial ao médico que se dispõe a prestar atendimento pré-hospitalar, hospitalar e unidades de pronto atendimento. Por ser um procedimento de alto risco em pacientes gravemente enfermos, conhecer e saber manejar intercorrências na peri-intubação é de suma importância para formação do profissional médico.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 48 anos, com histórico de hipertensão pulmonar por Tromboembolismo Pulmonar (TEP) prévio, deu entrada em Unidade de Tratamento Intensivo em insuficiência respiratória aguda (IRpA) franca por COVID 19. Ao exame: Normocorado, febril ao toque, anictérico com cianose de extremidades. Dispneico, com uso de musculatura acessória. Glasgow 8, sem conseguir proteger via aérea. FR 35 irpm, Saturação de O₂ 80% em cateter nasal de alto fluxo. PA 95 x 60 mmHg em uso de noradrenalina 0,3 mcg/kg. Gasometria arterial: PH 7,45, PAO₂ 70, PCO₂ 30, SAT 80%.

DISCUSSÃO

A IOT é um procedimento utilizado na prática médica para diversas finalidades, como: permitir ventilação adequada, suporte de oxigênio, proteger vias aéreas, manejar distúrbios acidobásicos, entre outros. É um procedimento com potencial elevado de complicações ao paciente, por ser frequentemente realizado em contexto de emergência médica, principalmente em situações de falência respiratória, acometimento neurológico e instabilidade cardiovascular.

O estudo INTUBE, por exemplo, obteve como resultado que cerca de 45,2% dos pacientes submetidos a intubação em situação de emergência podem sofrer um evento adverso, sendo instabilidade cardiovascular (42,6%), hipoxemia

(9,3%) e parada cardíaca (3,1%) as principais causas [1]. Este procedimento realizado com técnica e com manejo correto de intercorrências se torna essencial para sobrevivência e recuperação de enfermos, não devendo a IOT ser adiada em situações com indicação absoluta.

Com o aumento da demanda desse procedimento na pandemia de COVID-19, houve um aumento significativo na quantidade de evidências científicas produzidas acerca do tema. Estudos recentes que investigaram mortalidade como desfecho primário em situações de IOT considerando local de intubação [6] e permanência em posição prona [7], apontam que embora a mortalidade ainda seja elevada, houve a diminuição dos índices de mortalidade quando a IOT foi realizada em serviços de pronto atendimento especializados e em Unidades de Terapia Intensiva [6], bem como diminuição de mortalidade em pacientes permanecendo em prona por períodos acima de 12 horas por dia, em casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave por COVID-19 [7].

Nesse capítulo, serão discutidos aspectos relevantes em três momentos da intubação: antes, durante e imediatamente após, para oferecer subsídios de conhecimento ao médico generalista acerca da complexidade do procedimento.

De acordo com o ACLS, o passo inicial para uma adequada medida de ressuscitação é a verificação e estabelecimento de via aérea patente e protegida [4]. As demais medidas terapêuticas que podem modificar o curso da enfermidade requerem uma adequada oxigenação, seguida de avaliação acerca da necessidade de intubação, que considera alguns aspectos: o estado respiratório do paciente, o processo patológico que motivou à necessidade de IOT, a possibilidade de deterioração (avalia a idade e presença de comorbidades), necessidade de transferência e disponibilidade de recursos [4].

Em algumas situações a decisão de intubar pode ser óbvia, como acontece com o paciente com lesão neurológica evidente, no entanto em circunstâncias em que a necessidade de estabelecer uma via aérea definitiva não está claramente indicada, responder afirmativamente a uma das três perguntas seguintes é essencial para identificar a necessidade de intubação na grande maioria dos cenários:

- A patência ou proteção das vias aéreas está em risco?
- A oxigenação ou ventilação está deficiente?
- A intubação seria uma decisão antecipada ao curso clínico esperado?

Para cada uma das três perguntas uma avaliação breve do clínico é capaz de oferecer respostas considerando os achados do seu paciente. A capacidade de falar e deglutir, por exemplo, é um sinal confiável de vias aéreas pérvias, pois conseguimos avaliar o nível de consciência e a passagem de ar pelas cordas vocais. A avaliação da oxigenação é observada por critérios clínicos, oximetria de

pulso e gasometria arterial. À medida que a hipoxemia piora, o paciente apresenta inquietação, confusão mental, sonolência e cianose. Geralmente pacientes com hipoxemia leve a moderada estão taquicárdicos, contudo, à medida que estes evoluem com hipoxemia grave apresentam bradicardia [4]. Pacientes graves inicialmente podem estar alertas, falar com clareza e apresentam boa saturação, porém no curso de sua doença podem apresentar dificuldade de manter os níveis adequados de saturação se não houver intervenção clínica, desse modo, antecipar o manuseio das vias aéreas pode evitar condições indesejáveis para IOT realizada em situação de emergência. É importante perceber que se o paciente apresenta taquipneia, sinais de desconforto respiratório (uso de musculatura acessória e batimento de asa de nariz) e avaliar se há baixa reposta à ventilação não invasiva por meio do índice ROX (índice ROX = $[SpO_2 / FiO_2] / FR$), no qual um valor baixo no índice ROX é preditor de falha da VNI/CNAF, podendo indicar, portanto, necessidade de IOT.

Desse modo, intubação precoce permite um manejo mais seguro das vias aéreas, em relação àqueles realizados no contexto de urgência/emergência, onde risco de incidência de eventos adversos associados ao manejo das vias aéreas é 35 vezes maior em relação a pacientes anestesiados em procedimento eletivo e 55 vezes mais alto em pacientes de UTI [5].

Devido relevância dos efeitos adversos relacionado à intubação orotraqueal, convém ao médico reconhecer adequadamente os aspectos relacionados ao manejo da via aérea considerada difícil a despeito das inovações tecnológicas que auxiliam o ato, como o videolaringoscópio, a máscara laríngea e outros.

Define-se como via aérea difícil quando um profissional experiente prevê ou encontra dificuldade em ventilar por máscaras faciais, intubação traqueal ou uso de vias supra glóticas e reconhece a necessidade de estabelecer via aérea cirúrgica [5]. Embora o fenômeno seja raro, uma grande coorte prospectiva internacional recente, destaca a incidência de 45,2% de pacientes gravemente enfermos submetidos a intubação orotraqueal experimentaram pelo menos 1 efeito adverso significativo [1]. Dos 2.964 pacientes acompanhados no estudo entre outubro de 2018 a julho de 2019 em 29 países, instabilidade cardiovascular respondeu por 42,6% das ocorrências, seguido por hipoxemia grave 9,3% [1]. Reconhecer preditores de via aérea difícil e promover ajuste de acordo com cada circunstância potencializa a segurança do paciente.

Os preditores de dificuldade prévia à intubação são divididos em três categorias: anatômicas, fisiológicas e contextuais.

1. As dificuldades anatômicas amplamente conhecidas podem ser listadas com constância nos artigos, sendo: abertura bucal limitada, distância tireomandibular curta, arco dentário estreito, sangue ou vômito na cavidade oral, Mallampati

classe III e IV, protrusão mandibular limitada e obesidade.

2. Na categoria de condições fisiológicas desfavoráveis quatro condições clínicas são particularmente significantes a saber: hipoxemia, hipotensão, acidose metabólica grave e insuficiência ventricular direita.

3. As condições contextuais comumente estão relacionadas a experiência e habilidade do clínico, disponibilidade de auxílio qualificado e de equipamento apropriado, comportamento do paciente, situação de urgência, experiência anterior do paciente com intubação difícil.

Análise Post Hoc do estudo INTUBE, lista ainda significativa associação da ocorrência de efeitos adversos peri-intubação com idade avançada, história prévia de insuficiência cardíaca, doença hematológica maligna, pressão sistólica baixa, administração de bólus de fluido antes da intubação, frequência cardíaca elevada, instabilidade cardiovascular [1].

De acordo com o INTUBE sendo o principal evento adverso a instabilidade hemodinâmica após a IOT, há evidências que o sucesso da intubação em primeira passagem foi significativamente associado a uma redução na probabilidade de grandes efeitos adversos peri intubação [1]. Na qual a experiência em IOT do profissional, o posicionamento adequado e a visualização da glote durante a passagem contribuem para o sucesso em primeira passagem. É importante lembrar que a cada laringoscopia realizada há uma resposta adrenérgica corporal, seguida de posterior resposta parassimpática, levando à hipotensão.

O uso de agentes indutores adequados como a quetamina e o etomidato são recomendados em pacientes críticos por melhor resposta hemodinâmica [9], sendo importante sempre preparar a equipe para possíveis intercorrências, inclusive com drogas vasoativas à disposição.

FECHAMENTO DO CASO

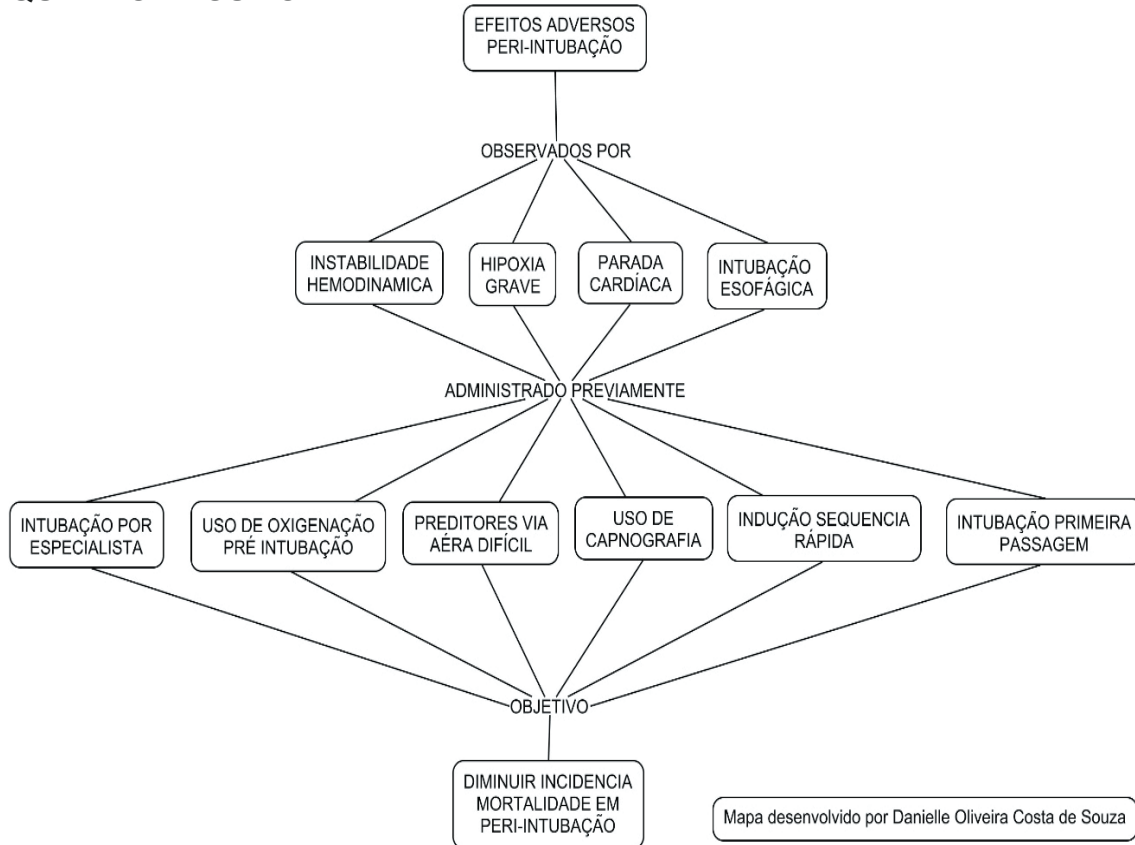
Ao avaliar o paciente, encontramos inúmeros fatores para VAD, dentre eles, obesidade e pescoço curto. Com isso, foi acionado um colega mais experiente, sendo decidido por IOT cuja laringoscopia foi associada ao uso de bougie, além do uso de quetamina como sedativo indutor, porém, a despeito da otimização prévia, ainda evoluiu com episódio de hipotensão, sendo conduzido prontamente com drogas vasoativas e mantendo estabilidade hemodinâmica, seguindo aos cuidados de equipe de terapia intensiva.

TAKE HOME MESSAGE

Avaliar adequadamente condições anatômicas, fisiológicas que implicam na falha em intubação de primeira passagem realizar o procedimento sob estrito conhecimento técnico apropriado. Quando possível sempre ter auxílio de outro

médico e equipe multidisciplinar treinada. Quando identificar sinais de via aérea difícil ou instabilidade grave, sempre permitir que o profissional mais experiente da unidade realize o procedimento.

QUADRO RESUMO



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RUSSOTTO, Vincenzo et al. Intubation Practices and Adverse Peri-intubation Events in Critically Ill Patients From 29 Countries. **JAMA**, v. 325, n. 12, p. 1164-1172, 2021. DOI:10.1001/jama.2021.1727. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777715>. Acesso em: 31 Ago. 2021
2. DROLET, Pierre. Management of the anticipated difficult airway--a systematic approach: continuing Professional Development. **Canadian journal of anaesthesia /Journal canadien d'anesthesie**, v. 56, n. 9, p. 683-701, July 2009. *Epub*. Doi:10.1007/s12630-009-9144-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30460982/>. Acesso em: 29 Jul. 2021
3. MOSIER, J. M. et al. The Physiologically Difficult Airway. **Western Journal of Emergency Medicine: Integrating Emergency Care with Population Health**, v.16, n. 7, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.5811/westjem.2015.8.27467>. Retrieved from <https://escholarship.org/uc/>

- item/9kv5q8jg Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30460982/>. Acesso em: 12 Ago. 2021
4. BROWN, Calvin A The decision to intubate UpToDate 15 Abr. 2021 Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/the-decision-to-intubate?csi=d2cf3de8-c536-4bb7-8d15-c9cd6e819267&source=contentShare>. Acesso em: 31 Ago. 2021
 5. HEIDEGGER, Thomas. Management of the Difficult Airway. **New England Journal of Medicine**. v. 384, n. 19, p. 1836–47, 13 May 2021. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1916801>. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1916801>. Acesso em: 31 ago. 2021
 6. FEVANG, Espen et al. A systematic review and meta-analysis comparing mortality in pre-hospital tracheal intubation to emergency department intubation in trauma patients. **Critical care**, v. 21, n. 1, p. 192, London, England; 31 Jul. 2017. DOI:10.1186/s13054-017-1787-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28756778/>. Acesso em:16 Nov. 2021
 7. MUNSHI, Laveena et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 14, n. 4, p. S280-S288, 2017. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201704-343OT8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29068269/>. Acesso em: 17 Nov. 2021
 8. ROCA, Orion et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. **American Journal Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 199, n.11, p. 1368-1376, 01 Jun 2019. DOI: 10.1164/rccm.201803-0589OC. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30576221/>. Acesso em:16 Nov. 2021
 9. HIGGS, A. et al. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. **British Journal Anaesthesia**, v. 120. n. 2, p. 323-352, 2018. DOI:10.1016/j.bja.2017.10.021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29406182/>. Acesso em:17 Nov. 2021

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Fellipe Mota Amorim, Maria Tereza Linhares Cardoso, Marcelo Cidrão Frota

INTRODUÇÃO

A Encefalopatia Hepática (EH) corresponde a um conjunto de manifestações neuropsiquiátricas em pacientes com disfunção hepática e/ou desvio portossistêmico. Acredita-se que tal síndrome seja induzida por alterações metabólicas, que podem levar a desfechos estruturais, como atrofia e/ou edema cerebral, podendo levar à hipertensão intracraniana e herniação de estruturas do sistema nervoso central, uma complicação presente na insuficiência hepática aguda, gerando um pior prognóstico [1,2,3,4].

Quanto à epidemiologia, EH é a complicação mais frequente de cirrose hepática que resulta em hospitalizações. O risco de desenvolvimento do primeiro episódio de EH equivale a 25% após cinco anos do diagnóstico de cirrose, o que depende da presença de fatores de risco, como diabetes, hepatite C e ascite [1,4].

CASO CLÍNICO

Paciente, masculino, portador de cirrose hepática por vírus C, procura pronto atendimento com quadro de apatia, dispraxia, desorientação temporal e alteração de comportamento há 3 dias. O médico plantonista examina o paciente e constata volumosa ascite, circulação colateral abdominal “em cabeça de medusa” e asterix.

DISCUSSÃO

Fisiopatologia

É relevante reconhecer que a EH está relacionada a vários fatores, como disfunção do metabolismo da amônia, diminuição do fornecimento de oxigênio, alterações funcionais e anatômicas no cérebro que independem da insuficiência hepática, como as observadas em alcoólatras, derivação portossistêmica para tratamento de hipertensão portal (30% dos casos precipita EH) e eventos diversos (administração de sedativos, hipocalemia, hiponatremia, entre outros) [5,6].

Nessa síndrome, a hipótese mais provável é o efeito disfuncional que substâncias nitrogenadas intestinais exercem sobre a função cerebral, especialmente, a amônia, cuja concentração arterial aumenta em cerca de 90% dos casos devido à insuficiência hepática e ao desvio de sangue hepático, órgão que a metaboliza. Outro fator é a perda muscular, visto que o músculo é um sítio de remoção extra-hepática desse metabólito e a ocorrência desse evento é comum nesses pacientes [2].

A amônia é produzida tanto por enterócitos, a partir da glutamina, por ação da enzima glutaminase, quanto por catabolismo bacteriano colônico, bactérias estas produtoras de urease. Assim, o fígado saudável filtra grande parte proveniente da veia porta, metabolizando esse elemento no ciclo da ureia. A amônia não utilizada por essa via é metabolizada nos hepatócitos pela enzima glutamina sintetase, a qual catalisa a conversão de amônia e glutamato em glutamina. A glutamina é metabolizada por mitocôndrias, produzindo glutamato e amônia, que, em pacientes com desvios portossistêmicos ou insuficiência hepática, pode levar à disfunção de astrócitos pelo aumento desses dois elementos, gerando turgência por estresse oxidativo dos componentes mitocondriais. Então, pode-se observar edema cerebral pelo comprometimento astrocitário e aumento da osmolaridade intracelular, presenciando-se também alterações do transporte de aminoácidos neutros, o que afeta a síntese de outros neurotransmissores [1,2,4].

Outra neurotoxina envolvida no processo é o oxindol, um metabólito intestinal eliminado pelo fígado, que causa sedação, fraqueza muscular, hipotensão e coma [1,6].

Quadro Clínico

A EH é identificada a partir de déficits cognitivos e neuromusculares. Pacientes com EH, podem apresentar perda cognitiva branda, com alterações somente percebidas por testes mentais. Já aqueles com EH evidente possuem sinais e sintomas, clinicamente perceptíveis, como deficiências em atenção, tempo de reação e memória de trabalho. Em estados mais graves, podem progredir ao coma [5,7,8].

É comum observar distúrbios no ciclo fisiológico do sono, como insônia e hipersonia. Com o avanço da doença, há comprometimento neuromuscular, como bradicinesia, ataxia, asterix, reflexos tendinosos profundos hiperativos, fala arrastada e nistagmo. Além disso, alterações de humor, como euforia e depressão, comportamento inadequado, desorientação, lentidão de raciocínio, inconsistência e agitação podem estar presentes [4,7,9,10].

Os pacientes costumam apresentar evidências físicas de doença hepática crônica avançada, podendo ser representadas por eritema palmar, icterícia, ascite, edema, *fetor hepaticus*, telangiectasias e atrofia muscular. Alguns indícios da doença podem ser evidenciados, incluindo diminuição do estado de alerta, perturbação de percepção sensorial, memória prejudicada e desorientação, pensamento desorganizado, paranoia, apatia, ansiedade e mania. Como ainda, convulsões, geralmente, tônico-clônica generalizadas [5,7,9].

Classificação e Diagnóstico

Apesar de existir uma variedade de parâmetros para categorizar a EH, os Critérios de West Haven (CWH) são os mais utilizados na prática, o qual avalia a progressão do quadro clínico do paciente, variando desde um grau mínimo, no qual há ausência de repercussão clínica neuropsiquiátrica, até o grau 4 (coma). Utiliza-se os termos evidente (graus 1 a 4), quando há presença de repercussão clínica, e mínima (EHm), na sua ausência [3,4,7].

De acordo com o CWH, no grau 1, há diminuição da atenção, dificuldade para cálculos, podendo o paciente apresentar tremores, porém sem *flapping*. No grau 2, o *flapping* se torna bem visualizado, além do paciente apresentar desorientação e comportamento atípico. No grau 3, há o aparecimento de clônus, rigidez da musculatura, reflexos vivos, desorientação mais exacerbada e comportamento inusual. Em graus mais avançados, grau 4 no CWH, os pacientes têm potencial de desenvolver postura transitória de descerebração, perda de reflexos, *gasping* e coma. Em manifestações mais leves de EH, como EHm e EH grau 1, o diagnóstico clínico não é evidente, o que torna útil a utilização de testes psicomotores e eletrofisiológicos, discorrendo, primariamente, sobre sinais sutis de estado mental debilitado. No que se refere aos casos mais graves, graus 3 e 4, a Escala de Coma de Glasgow é eficaz para graduar a progressão do comprometimento neurológico [1,4,7].

A EH tem seu diagnóstico estabelecido de forma clínica e por exclusão, sendo sua abordagem composta de história e exame físico, a fim de detectar déficits característicos da doença, e exclusão de diagnósticos diferenciais que causem distúrbios no estado mental. Os exames complementares são: glicemia capilar, dosagem sérica arterial de amônia (esta possui elevado valor preditivo negativo), albumina, uréia, creatinina, hemograma, hemoculturas, INR, gasometria, eletrólitos, perfil hepático, toxicológico, Líquor, radiografia de tórax, sumário de urina, urocultura, endoscopia digestiva alta, ultrassom abdominal, paracentese, eletroencefalograma e testes psicométricos. Esses exames servem para confirmação diagnóstica, exclusão de diagnósticos alternativos como hipoglicemia, uremia, intoxicação e distúrbios hidroeletrólíticos, além da avaliação da existência de fatores precipitantes, como infecções, sangramento gastrointestinal, hipovolemia, hipocalemia e/ou alcalose metabólica, por exemplo. Exames de imagem, como a Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) de crânio, têm sua utilidade para excluir ou confirmar diagnósticos diferenciais [4].

Tratamento

Medidas gerais

Medidas como internação, proteção de vias aéreas, uso de Haloperidol ou benzodiazepínico (Flumazenil), suspensão de diuréticos e estabilização hemodinâmica com soro fisiológico a 0,9% por 1 hora podem ser necessários na medida em que a doença progride, esta última demonstrou diminuir a concentração sérica de amônia por aumentar sua excreção e reduzir sua gênese em pacientes com cirrose. Além disso, é fundamental identificar e corrigir os fatores precipitantes [1,4,11].

É de suma importância, também, ofertar suporte nutricional de 35-40 kcal/kg/dia e ingestão de proteínas de 1,2-1,5g/kg/dia, visto que muitos pacientes são portadores de cirrose e se encontram desnutridos, além da restrição de proteínas estar associada a aumento de mortalidade. Em uma circunstância de intolerância às proteínas, uma alternativa é o uso de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA), embora não apresentem efeito sobre a mortalidade [1,4,11].

Medidas específicas

O tratamento de primeira linha é o uso da Lactulose, um dissacarídeo não absorvível, que atua acidificando o intestino, reduzindo a produção de amônia e aumentando sua excreção fecal. A dose utilizada pode ser de 15-20 ml até 30-45ml, via oral, 2 a 4 vezes ao dia, objetivando duas a três evacuações pastosas por dia. Tal fármaco pode ocasionar distensão abdominal, náuseas e diarreia como efeitos colaterais [1,4,11].

Outra opção de tratamento é o antimicrobiano Rifaximina, o qual atua contra bactérias entéricas Gram positivas, negativas, anaeróbias e aeróbias, sendo utilizado para pacientes intolerantes à lactose e para aqueles que não respondem em até 48 horas. Sua absorção é mínima, em torno de 4%, tendo, assim, baixo risco de resistência bacteriana e, praticamente, ausência de efeitos colaterais. A dose preconizada é de 400 mg, via oral, 3 vezes ao dia ou 550 mg 2 vezes ao dia. A evidência mais concreta de seu uso é como complemento à Lactulose para prevenção de recorrência de EH. Entretanto, é uma medicação pouco acessível pelo seu elevado custo. Todavia, uma alternativa viável por ser bem mais barata e, conseqüentemente, mais acessível é o Metronidazol, o qual é utilizado na dose de 250mg de 6/6 horas ou 500 mg de 8/8 horas por 14 dias, via oral, apresentando como possível efeito colateral, se usado por mais de 2 semanas, a neuropatia periférica [1,4,11].

Existem ainda alternativas terapêuticas, a saber: Neomicina na dose inicial de 0,5 a 1 g de 6/6h, via oral, tendo como efeito adverso à longo prazo a nefrotoxicidade e ototoxicidade, e Vancomicina oral, porém há preocupação

quanto à resistência bacteriana por seu uso. Há, ainda, a L-ornitina L-aspartato (LOLA), a qual reduz as concentrações séricas de amônia, aumentando seu metabolismo em glutamina. No entanto, seu potencial efeito permanece incerto, carecendo mais estudos. Ainda assim, há terapêuticas adicionais para EH, como probióticos, embolização de desvios portossistêmicos, albumina, diálise extracorpórea de albumina (ECAD) e zinco, este por atuar como cofator no ciclo da ureia [1,4,11].

Prevenção

- **Profilaxia Primária:** Lactulose e uma preparação probiótica chamada VSL#3®, a qual contém quatro espécies de lactobacilos e três de bifidobactérias e *Streptococcus thermophilus*, são eficazes na prevenção do primeiro episódio de encefalopatia hepática evidente. Há evidências que a Lactulose reverte a EHm, previne a EH evidente e melhora a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com cirrose hepática [1,4,11].
- **Profilaxia Secundária:** Pacientes que tiveram o primeiro episódio de EH evidente possuem maior risco de recorrência. Posto isso, a Lactulose se mostrou eficaz na prevenção do episódio subsequente, porém sem repercussão na taxa de hospitalização nem mortalidade. A combinação com Rifaximina se mostrou mais eficaz do que Lactulose isolada na prevenção do terceiro episódio de EH evidente, diminuiu a mortalidade por redução de óbitos relacionados à sepse e a permanência no hospital [1,4,11].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

O caso do paciente é classificado como uma Encefalopatia Hepática (EH) Grau 2 de acordo com os Critérios de West Haven (CWH). Assim, o quadro foi conduzido como EH e tratado com Lactulose e Rifaximina associadas. Os outros antimicrobianos mencionados na discussão do capítulo, como Neomicina e Metronidazol, também podem ser utilizados, porém seus efeitos colaterais desfavorecem o uso rotineiro dessas medicações. Outrossim, tratamento com L-ornitina L-aspartato (LOLA) visa à redução da concentração sérica de amônia, mas, como não é a única substância tóxica presente na patogenia da EH, seus efeitos têm baixa efetividade clínica, o que não a enquadra em uma terapêutica primária. O tratamento do referido paciente objetivou a eliminação de 2 a 3 fezes pastosas por dia. Desse modo, o paciente apresentou essa meta de evacuações e resolução progressiva do quadro de desorientação, da alteração comportamental e do *flapping*, restaurando sua funcionalidade prévia e melhorando sua qualidade de vida.

TAKE HOME MESSAGES

- A dosagem de amônia, principal neurotoxina envolvida em sua fisiopatologia, tem como principal utilidade seu alto valor preditivo negativo; Encefalopatia Hepática é incompatível com níveis normais de amônia [1,4,6]
- O tratamento básico para episódios de encefalopatia hepática é a associação de Lactulose e Rifaximina, porém em caso de indisponibilidade o Metronidazol poderá ser associado como antibiótico de escolha [1,4,11]

QUADRO RESUMO

Figura 1 - Aspectos gerais da Encefalopatia Hepática

Definição	Classificação	
Conjunto de manifestações neuropsiquiátricas em pacientes com disfunção hepática e/ou desvio portossistêmico. Engloba alterações de personalidade, consciência e funções motoras e cognitivas	CWH	Descrição
	Mínima (EHm)	Alterações em testes psicomotores e/ou eletrofisiológicos com ausência de evidência clínica
Diagnóstico	Grau 1	Alterações comportamentais, fala arrastada, mudanças no ciclo do sono, queda no nível de consciência
<ul style="list-style-type: none"> • História clínica; • Exame físico; • Exclusão de diagnósticos diferenciais que causem distúrbios no estado mental; • Avaliação da existência de fatores precipitantes 	Grau 2	Letargia, asterix, confusão mental moderada, desorientação temporal
	Grau 3	Estupor com excitação preservada, fala incoerente, confusão mental
	Grau 4	Coma, ausência de resposta à estímulo doloroso
Tratamento	Identificação e correção de possíveis fatores precipitantes, redução das concentrações sanguíneas de amônia (Lactulose/Lactitol/Rifaximina), correção da hipocalcemia, suporte nutricional	

Fonte: Adaptado de Soares, et al, 2016

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ROSE, C. F. *et al.* **Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy.** Journal of hepatology, 2020
2. SOARES, E. C. *et al.* Encefalopatia Hepática. *In:* ZATERKA, Shlioma; EISIG, Jaime Natan. **Tratado de gastroenterologia: da graduação à pós-graduação.** 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2016. cap. 108. p. 1241-1249
3. WEISSENBORN, Karin. **Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic principles.** *Drugs*, v. 79, n. 1, p. 5-9, 2019
4. MARTINS, Herlon Saraiva. **Encefalopatia Hepática.** *In:* MARTINS, Herlon Saraiva; NETO, Rodrigo Antonio Brandão; VELASCO, Irineu Tadeu. *Medicina de Emergência: Abordagem Prática.* 12.ed. rev. e atual.

- Barueri, SP: Manole, 2017. cap 68. p. 1180-1195
5. CHALELA, J. A.; KASNER, S. E. **Acute toxic-metabolic encephalopathy in adults**. Waltham, MA: UpToDate, 2012. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 15/02/2022
 6. FERENCI, Peter. **Hepatic encephalopathy: Pathogenesis**. Waltham, MA: Uptodate, 2015. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 15/02/2022
 7. FERENCI, Peter. **Hepatic encephalopathy in adults: Clinical manifestations and diagnosis**. Waltham, MA: UpToDate, 2014. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 15/02/2022
 8. WIJDICKS, E. F. M. Hepatic encephalopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 17, p. 1660-1670, 2016
 9. DANTAS-CORRÊA, E. B.; CAVALCANTI, Andrea Ribeiro; ALVARES-DASILVA, M. R.. **Abordagem da Encefalopatia Hepática**. In: BITTENCOURT, Paulo Lisboa; ZOLLINGER, Claudio Celestino; LOPES, Edmundo Pessoa de Almeida. Manual de Cuidados Intensivos em Hepatologia. 2. ed. Barueri, SP: Manole, 2017. cap. 20. p. 136-144
 10. SILVA, Adávio de Oliveira; *et al.* **Encefalopatia Hepática**. In: DANI, Renato. Gastroenterologia essencial. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. cap. 58. p. 664-672
 11. FERENCI, Peter. **Hepatic encephalopathy in adults: Treatment**. Waltham, MA: UpToDate, 2015. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 15/02/2022

ESPONDILIOARTRITES AXIAIS

Bruna de Araújo Guimarães, Pedro Henrique Oliveira Bastos, Leandro Lara do Prado

INTRODUÇÃO

Espondiloartrite descreve um conjunto de doenças caracterizadas por inflamação crônica acometendo as articulações axiais (coluna vertebral, articulações sacroilíacas, ombros e/ou quadris) e/ou periféricas, associada a manifestações extra articulares e à predisposição genética ligada ao HLA-B27.

Quando as articulações axiais são predominantes, esta condição é chamada de espondiloartrite axial (EpAax), sendo o seu protótipo a espondilite anquilosante (EA). No entanto, também fazem parte deste grupo as artrites reativa, psoriásica e enteropática; e a espondiloartrite indiferenciada. Estima-se que na população mundial o acometimento seja em torno de 0,5 – 1,5%, semelhante ao da artrite reumatoide [1].

Dor lombar de caráter inflamatório é o principal sintoma preditivo das axSpA, manifestando-se cronicamente – 3 meses ou mais, predominantemente em indivíduos do sexo masculino com até 45 anos, com pico de incidência entre os 20 e 30 anos. Além disso, possui alta prevalência em parentes de primeiro grau, ampliando o risco de desenvolvimento de espondilite anquilosante em 5 a 16 vezes. Dentre suas características, a dor possui início insidioso, está associada a despertares noturnos, rigidez matinal com duração maior que 30 minutos e limitação da amplitude dos movimentos. Apresenta como fatores de melhora a deambulação e uso de anti-inflamatórios (AINES) [6].

Dentre as manifestações extra articulares podemos encontrar diversas apresentações como:

1. **Uveíte anterior:** Manifestação extra articular mais comum (25-35% dos casos), correlacionando-se à positividade do gene HLA-B27. Caracteriza-se por inflamação aguda da íris e/ou corpo ciliar anterior, com hiperemia unilateral e fotofobia, de caráter autolimitado, recorrente, raramente cursando com sequelas.
2. **Entesite periférica:** Tendinite de tendão de Aquiles e fascite plantar. Edema visível é incomum.
3. **Dactilite:** Sinovite ou tenossinovite de um dedo da mão ou do pé. Quando todos os dedos são acometidos, pensar em diagnósticos diferenciais.
4. **Doença inflamatória intestinal:** Inflamação da mucosa colônica e ileal pode ocorrer de maneira assintomática em até 50% dos pacientes. Pode ser associada também à doença de Crohn e retocolite ulcerativa.
5. **Psoríase cutânea:** Prevalência aproximada de 10%.
6. **Artrite inflamatória periférica:** Frequentemente ocorre oligoartrite

assimétrica, afetando principalmente os membros inferiores, sendo mais comum em mulheres.

7. **Manifestações cardiovasculares:** Condições mais raras, porém pode ocorrer, por exemplo, aortite (inflamação da aorta ascendente e raiz de aorta; achado mais raro), bloqueio de ramo e distúrbios de condução.
8. **Uretrite inespecífica:** Inflamação uretral não gonocócica; apresentação aguda da artrite reativa [4].

CASO CLÍNICO

HJB, masculino, 42 anos, natural de Itapajé-CE, procedente de Fortaleza-CE, dá entrada na UBS com relato de dor localizada na parte inferior das costas de caráter progressivo com piora nos últimos meses, sem irradiação, iniciada há 2 anos, sem associação com trauma prévio. Evoluiu, nos últimos 12 meses, com dores no pescoço, ombro direito e esterno, as quais estavam associadas a despertar noturno e rigidez matinal com duração entre 1 e 2 horas, apresentando como fator de melhora o uso de AINES. Ademais, alegava fadiga e fraqueza nos membros superiores, sendo mais acentuada em braço esquerdo e em membros inferiores, de forma simétrica, nos últimos 6 meses antecedentes à procura da UBS. Nega febre, perda de peso ou sintomas gastrointestinais e urinários.

DISCUSSÃO

Analisando o quadro clínico, podemos identificar homem jovem acometido por dor inflamatória crônica em região lombar (axial) e articulações periféricas, de caráter progressivo e com boa resposta ao uso de AINES. Diante do exposto, faz-se necessário incluir nos diagnósticos diferenciais as EpAax.

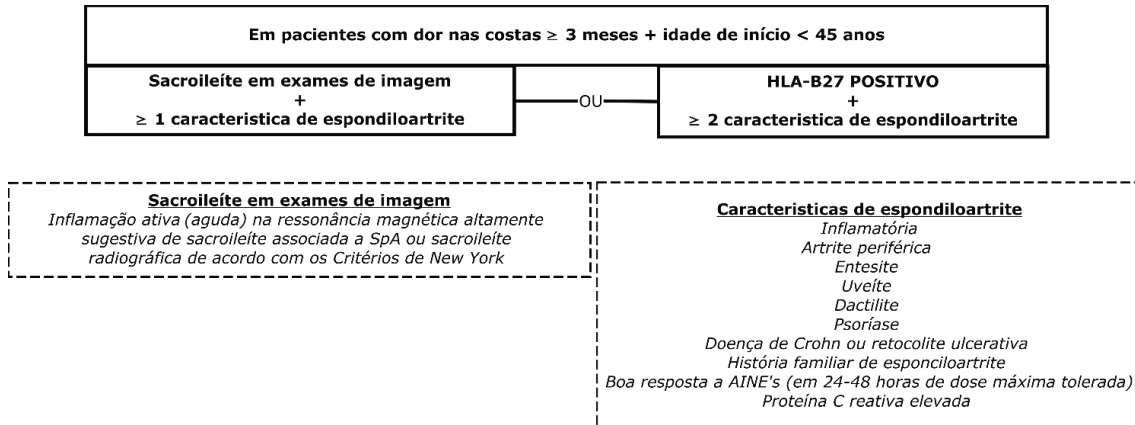
As EpAax, historicamente na época dos critérios de New York Modificados, tinham de evidenciar um dano sacroilíaco em uma radiografia simples para cumprir os critérios diagnósticos, no entanto, expandiu-se a visão para um espectro mais disseminado da doença, onde se reconhece que a inflamação está presente na coluna e articulações sacroilíacas, pela evidência de inflamação ativa na ressonância magnética, antes do desenvolvimento dos achados radiográficos (erosões). Logo, criou-se um tipo de definição operacional, para incluir o espectro das doenças sem alterações radiográficas no momento do diagnóstico [2].

Atualmente, entende-se que pode ser evidenciada uma porção de pacientes que apresentará EpAax sem achados radiográficos (EpAax-nr). Uma parcela dos EpAax-nr irá evoluir para a forma com achados radiográficos, caracterizando uma EA e o resto irá cursar com regressão da doença ou se mantendo na forma não-radiográfica [2].

Desta forma, para diagnosticar as EpAax, recomenda-se seguir os critérios

da ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) de 2009 por haver maior sensibilidade quando comparada a outros métodos diagnósticos. Nesta, há associação de critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos (Figura 1).

Figura 1: Critérios ASAS 2009 para classificação de EpAax (Baseado no guideline da Sociedade Brasileira de Reumatologia – 2019).



Durante a avaliação radiológica, pode-se iniciar a investigação com radiografia de pelve. Caso haja evidência de sacroileíte, associado aos fatores preditivos supracitados de EpAax, o diagnóstico poderá ser feito. Porém, se a radiografia for normal ou duvidosa a despeito de um quadro clínico sugestivo, recomenda-se realizar ressonância magnética (RNM) das articulações sacroilíacas, a qual, frequentemente, revela estágios iniciais da inflamação caracterizados por edema de medula óssea e/ou lesões gordurosas antecedentes às erosões, formação de sindesmófitos e diminuição/fusão do espaço articular [3].

O uso de contraste à base de gadolínio pode permitir a visualização de sinovite, capsulite e entesite, embora o valor aditivo do uso de RNM contrastada demonstrou-se insignificante para o diagnóstico de EpAax. Caso a RNM não demonstre alterações, a proteína C-reativa (PCR) pode ser dosada, auxiliando no diagnóstico de EpAax, porém possui baixa sensibilidade e especificidade [3].

O gene HLA-B27 (antígeno de superfície classe 1, codificado pelo locus B) é encontrado em 74 a 89% dos pacientes com EpAax-nr ou com EA. A base para a associação entre HLA-B27 e as EpAax permanece sem explicação, porém é sabido que sua positividade interfere no prognóstico da doença devido aos pacientes apresentarem maior atividade da doença e gravidade nas manifestações extra articulares [5].

Após diagnóstico das EpAax, devem-se avaliar as metas de tratamento, que incluem resolução ou redução dos sintomas e melhora da flexibilidade da coluna e da postura, com o fito de diminuir as limitações funcionais e prevenir

danos estruturais associados à doença, preservando a participação social, atividade laborativa e qualidade de vida do paciente. Dentre as medidas não farmacológicas, uma abordagem multidisciplinar é necessária, incluindo educação do paciente, participação em grupos de apoio, programas de exercícios ativos visando melhora da postura e amplitude de movimento, além de estímulo à cessação do tabagismo [6].

Quanto às terapias farmacológicas, os AINEs são os fármacos de primeira linha para dor e rigidez, sendo recomendado uso contínuo na dor persistente ou nas fases sintomáticas da doença, nas doses plenas recomendadas. Já a terapia sob demanda é aceitável quando o tratamento contínuo causa efeitos colaterais inaceitáveis. Nenhum AINE específico é preferível em termo de eficácia, porém recomenda-se indicar os de longa duração para comodidade do paciente, além de considerar os riscos cardiovasculares, gastrointestinais e renais antes do início do tratamento.

Nos pacientes sintomáticos e com evidência objetiva de atividade inflamatória, em vigência do uso de dois ou mais AINES em dose otimizada, por pelo menos 04 semanas cada, ou com efeitos colaterais inaceitáveis, o uso de imunobiológicos (anti-TNF ou anti-IL 17) tem forte recomendação, porém há contraindicação absoluta nos casos de infecção ativa ou risco elevado de infecção, insuficiência cardíaca avançada, lúpus ou câncer.

As drogas modificadoras do curso da doença (DMCDS) sintéticas, como metrotexato ou sulfassalazina, podem ser utilizadas em pacientes com EpAax para controle da artrite periférica ou de manifestações extra articulares associadas, ou ainda na presença de toxicidade, intolerância ou contraindicação aos outros tratamentos. O uso rotineiro de DMCDS sintéticas como co-medicação em pacientes utilizando imunobiológicos não é recomendado nas EpAx.

O uso de glicocorticóides sistêmicos por longo prazo é contraindicado nas EpAax. Para pacientes com inflamação local isolada de articulações sacroilíacas e/ou uma ou duas articulações periféricas; ou com entesite, as injeções locais com glicocorticóides podem ser usadas com moderação, preferencialmente triancinolona (para infiltrações intra-articulares) ou Betametasona (para injeções periarticulares). Injeções peritendíneas do tendão de Aquiles, tendões patelares ou do quadríceps devem ser evitadas devido ao risco de ruptura [3,6].

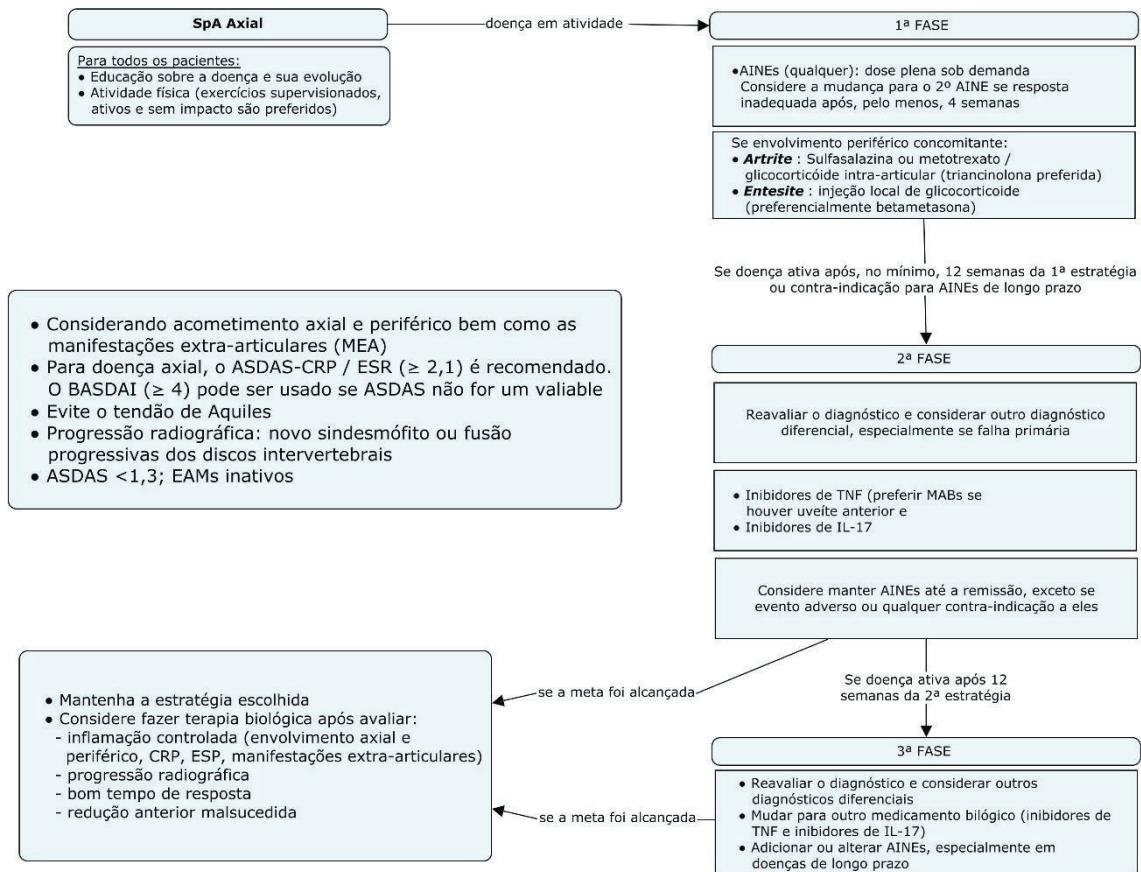


Figura 2: Algoritmo do manejo das EpAx (Baseado no guideline da Sociedade Brasileira de Reumatologia – 2019)

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

Devido quadro de dor lombar de aspecto inflamatório, foi solicitado ao paciente exames laboratoriais gerais, incluindo PCR que apresentou valor de 30 mg/L (VR: ≤ 5). A radiografia de coluna lombar e articulações sacroilíacas, foram visualizados sinais de sacroilíte. Paciente, então, diagnosticado com EA, sendo iniciado Naproxeno 500 mg, via oral, de 12/12 horas e encaminhado ao serviço de fisioterapia.

TAKE HOME MESSAGES

A dor lombar é um dos principais sintomas que motivam a procura por atendimento médico. Diante disto, faz-se necessário que o clínico saiba diferenciar os mecanismos de dor (inflamatória versus mecânica), tendo em mente os principais diagnósticos diferenciais, visando conduzir o paciente de maneira adequada e reduzir os prejuízos associados a doença não controlada e progressiva, objetivando, sempre que possível, uma abordagem multidisciplinar.

QUADRO RESUMO

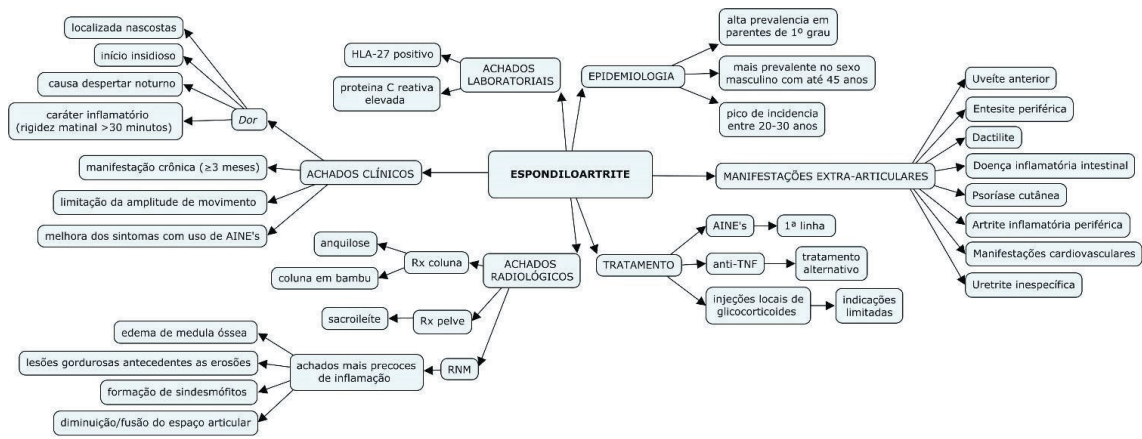


Figura 3: Quadro resumo sobre espondiloartrites axiais (Guimarães, B. A; Bastos, P.H.O; Prado, L.L - 2021)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MAGREY, N.M. et al. Recognizing Axial Spondylarthritis: A Guide for Primary Care; Mayo Clin Proc. N - Published by Elsevier Inc; V. 95, 11, 2499 – 2508, Jul. 2020
- MAKSYMOWYCH, W.P. The role of imaging in the diagnosis and management of axial spondylarthritis. Nat Rev Rheumatol; v. 15, 657–672, 2019
- RESENDE, G. G. et al. The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondylarthritis – 2019. Adv. rheumatol., São Paulo, v. 60, 19, 2020
- RODRIGUES, C.E. et al. Baixa prevalência das manifestações extra-articulares renais, cardíacas, pulmonares e neurológicas nas espondiloartrites: análise do Registro Brasileiro de Espondiloartrites Rev. bras. reumatol; 52(3): 379-383, maio-jun. 2012
- SCHETT, G. et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Nat Rev Rheumatol. 2017 Nov 21;13(12):731-741
- TAUROG, J. D. et al. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondylarthritis; The New England Journal of Medicine; v. 374, 26, 2563 – 2574, Jun/2016

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA

Antonio Igor Taumaturgo Dias Soares, Amanda Kubrusly de Miranda Sá, Flávio Bezerra de Araújo

INTRODUÇÃO

Glomerulonefrite Membranoproliferativa (GNMP) ou Mesangiocapilar é um grupo de doenças imunomediadas caracterizadas histologicamente por espessamento da membrana basal glomerular e alterações proliferativas na microscopia, sendo portanto uma descrição histopatológica e não uma doença. Pode ser ocasionada por diversos distúrbios diferentes e a identificação etiológica é necessária para tratamento adequado a fim de minimizar a disfunção renal e recorrência após o transplante renal [19].

CASO CLÍNICO

Uma mulher de 43 anos submetida a transplante renal há 4 anos (após 3 anos de hemodiálise) foi encaminhada ao ambulatório de nefrologia por aumento da creatinina.

Aos 14 anos de idade foi colocado shunt ventriculoperitoneal (VP) devido à estenose aquedutal congênita e hidrocefalia. Aos 21 anos, o shunt VP foi mudado para um shunt ventriculoatrial (VIA) em virtude de dor abdominal recorrente.

Laboratorialmente, apresentava creatinina de 3,7mg/dL; melhor creatinina após o transplante: 0,9 mg/dL. Proteinúria de 49mg/g creatinina. O exame ultrassonográfico do rim transplantado foi normal.

Para determinar o diagnóstico que levou à doença renal em estágio terminal, uma biópsia do rim nativo foi realizada há 12 anos mostrando GNMP na histopatologia (idiopática). E, com exceção de uma pressão arterial elevada de 165/85 mmHg, o exame físico era normal.

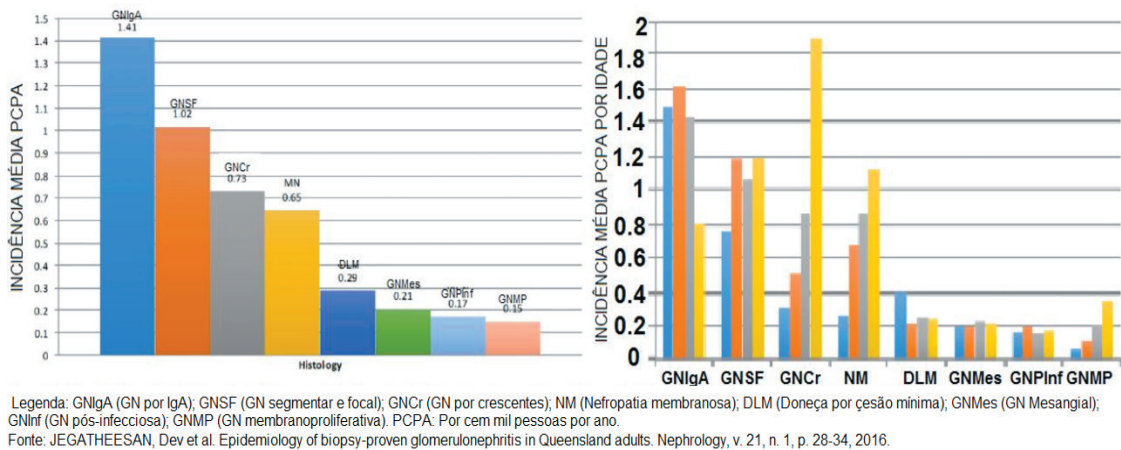
DISCUSSÃO

Epidemiologia

As glomerulonefrites estão entre as principais causas de doença renal crônica (DRC) no mundo, porém muitas vezes, principalmente no Brasil, sua etiologia não é estabelecida de forma clara devido à dificuldade de realização de exames específicos.

Um estudo retrospectivo realizado no estado de Queensland na Austrália comparou achado nas biópsias renais realizadas no estado com o de outros grandes centros do mundo. No total 3.697 biópsias renais foram revisadas, dos quais 2.048 tiveram diagnósticos de glomerulonefrites [4]. As síndromes nefróticas e nefríticas compreenderam aproximadamente 75% de todas as

indicações clínicas que levaram ao diagnóstico de glomerulonefrite. A GNMP foi a sétima principal causa de glomerulonefrite primária, além de apresentar uma maior incidência com o aumento da idade. Nefropatia por IgA foi a doença primária mais comum, seguida por glomeruloesclerose segmentar focal e GN por crescentes. Nefropatia diabética, nefrite lúpica e Amiloidose foram as principais causas de GN secundárias [4].



Fonte: JEGATHEESAN, 2016.

Fisiopatologia

A GNMP resulta da deposição glomerular de imunocomplexos ou da formação de imunocomplexos in situ. Esses complexos localizam-se preferencialmente no mesângio e no espaço subendotelial das paredes dos capilares. Uma vez localizados, eles normalmente ativam o complemento através da via clássica, levando a geração de fatores quimiotáticos (C5a), opsoninas (C3b) e do complexo de ataque à membrana (C5b-9), com a diminuição correspondente dos níveis séricos de C3 e C4 circulantes. Em alguns pacientes, a ativação do complemento pode intensificar-se pelos fatores nefríticos C4; em outros casos, a ativação do complemento pode ocorrer pela via da lecitina ligada à manose (MBL) [6]. A ativação do complemento leva à liberação de fatores quimiotáticos que promovem acúmulo e recrutamento direto de leucócitos pela fixação dos receptores Fc presentes nessas células. Estas características provavelmente são importantes para o influxo de monócitos, uma característica marcante da GNMP. Os leucócitos liberam oxidantes e proteases que desencadeiam danos à parede capilar, proteinúria e redução na taxa de filtração glomerular. Tanto as células glomerulares endógenas quanto as exógenas liberam citocinas e fatores de crescimento levando à proliferação mesangial e expansão da matriz [12].

Classificação

A GNMP tradicionalmente foi classificada como GNMP tipos I, II e III com base em achados de microscopia eletrônica. No entanto, avanços na compreensão dos processos envolvidos na patogênese sugerem que esta classificação pode resultar em sobreposição entre os tipos [13].

Por outro lado, uma classificação baseada no processo patogênico ajuda a direcionar a avaliação clínica e fornece uma justificativa para tratamentos específicos da doença [14,17]. Esses distúrbios podem ser distinguidos por microscopia de imunofluorescência [15,16]. Nesse sistema, o GNMP é classificado atualmente como sendo:

- Mediado por imunoglobulinas monoclonais ou imunocomplexos.
- Mediada pelo complemento

GNMP mediada por imunoglobulina monoclonal ou imunocomplexos

- Pode resultar de antigenemia crônica e/ou imunocomplexos circulantes secundário a infecções crônicas ou doenças autoimunes; bem como proteína monoclonal secundária a alguma gamopatia monoclonal [8,9].

GNMP mediada pelo complemento - Menos comum do que a anterior, resulta de desregulação e ativação persistente da via alternativa do complemento (SETHI, 2011a; SETHI; FERVENZA, 2011b). Essa forma de GNMP se deve à deposição de produtos do complemento ao longo das paredes capilares e no mesângio. A GNMP mediada por complemento pode ser subdividida em glomerulopatia C3, que pode ser subdividida em glomerulonefrite por C3 e doença de depósito denso (DDD) a depender da localização dos depósitos na microscopia eletrônica [13,16].

Quadro Clínico

A apresentação clínica da GNMP é semelhante à de outros tipos de glomerulonefrite. Em pacientes com doença ativa, o sedimento urinário revela hematúria, tipicamente com hemácias dismórficas e ocasionalmente com cilindros eritrocitários. Há grau variável de proteinúria e a creatinina sérica pode estar normal ou elevada. Alguns pacientes com doença indolente apresentam-se tardiamente no curso em um momento em que a inflamação ativa cedeu. Esses pacientes podem apresentar sedimento urinário brando com grau variável de proteinúria e elevação da creatinina sérica. O diagnóstico é feito por biópsia renal [13].

A hipocomplementemia é comum em todos os tipos de GNMP [1,7,10,17,18]. Na GNMP mediada por imunoglobulina monoclonal/complexo imune, a ativação do complemento ocorre pela via clássica e é tipicamente

manifestada por uma concentração sérica de C3 normal ou levemente diminuída e uma concentração sérica baixa de C4. Na GNMP mediada por complemento, geralmente há níveis séricos baixos de C3 e C4 normais devido à ativação da via alternativa [17].

Tratamento

A abordagem terapêutica da GNMP depende da identificação da causa subjacente. Uma vez que o paciente foi classificado como tendo GNMP mediada por imunocomplexos ou GNMP mediada por complemento, uma avaliação completa é realizada para identificar possíveis causas subjacentes, como infecções, doenças autoimunes, gamopatias monoclonais ou ativação da via alternativa do complemento. Os pacientes com uma causa subjacente identificável devem receber tratamento específico, conforme apropriado para o distúrbio específico [2].

Medidas Gerais Para Todos Os Pacientes

Todos os pacientes com análise de biópsia renal com padrão de GNMP, independentemente da causa, devem ser tratados com medidas gerais, incluindo restrição de sódio e proteína na dieta, controle da pressão arterial, minimização da proteinúria com inibição do sistema renina-angiotensina na ausência de contraindicação e tratamento da dislipidemia. Outros aspectos da terapia incluem diuréticos para controlar o edema e manutenção de uma nutrição adequada [2].

Tratamento Da GNMP Mediada Por Imunocomplexos

A GNMP mediado por imunocomplexos resulta da antigenemia crônica e/ou imunocomplexos ou proteína monoclonal circulantes e pode ser observado em infecções crônicas, doenças autoimunes e gamopatias monoclonais. Esses pacientes devem receber terapia dirigida contra a causa subjacente da GNMP, uma vez que a resolução da glomerulopatia, geralmente, ocorre após o tratamento bem-sucedido da doença primária [3,11].

Tratamento Da GNMP Mediada Pelo Complemento

Pacientes com GNMP mediada pelo complemento devem realizar nova investigação etiológica a fim de estabelecer e localizar a falha na via alternativa do complemento (estudo genético para detectar mutações de proteínas participantes da via do complemento e dosagem de anticorpos contra fatores do complemento ou contra proteínas reguladoras). Não existem grandes estudos randomizados que definam as melhores decisões terapêuticas. O tratamento é baseado na terapia anti-hipertensiva com objetivo de reduzir a proteinúria e

reduzir a progressão da doença renal crônica; controle da dislipidemia, pois o metabolismo lipídico anormal é comum em adultos e crianças com doença renal crônica. Já em pacientes com lesão renal mais grave, com proteinúria > 1,5 gramas ou comprometimento da função renal, teríamos como opções terapêuticas, imunomoduladores, glicocorticóides, anticorpos monoclonais e imunossupressores [3,11].

GNMP Recorrente Após Transplante Renal

A GNMP mediada por imunocomplexos secundários à infecção ou doença autoimune tem menor probabilidade de recorrência após o transplante renal do que a GNMP devido a uma gamopatia monoclonal ou doença mediada por complemento. Dessa forma, nos casos de pacientes com GNMP secundária a gamopatia monoclonal ou doença mediada por complemento, o transplante renal geralmente não é recomendado, a menos que um plano para tratar o distúrbio subjacente tenha sido estabelecido [5,20].

FECHAMENTO CASO CLÍNICO

Anova biópsia renal mostrou uma glomerulonefrite proliferativa endocapilar - consistente com um estágio inicial de glomerulonefrite membranoproliferativa.

A paciente não relatou viagens recentes a países estrangeiros. As sorologias virais foram negativas. Gamopatia monoclonal foi excluída. Não havia sinais clínicos nem laboratoriais de doenças autoimunes. Culturas de sangue e urina foram negativas. O ecocardiograma transesofágico excluiu endocardite.

Para avaliar a viabilidade da remoção do shunt, foi realizada uma ressonância magnética. Dessa forma, a paciente foi submetida à ventriculocisternostomia endoscópica e colocação de dreno líquido externo e o material das derivações VP e VA foi removido.

Apesar das culturas negativas de sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR), a análise microbiana detectou *Staphylococcus hominis* e *epidermidis* no shunt VP e *Staphylococcus epidermidis* no fragmento do cateter atrial.

A paciente foi, então, tratada com antibioticoterapia guiada por cultura.

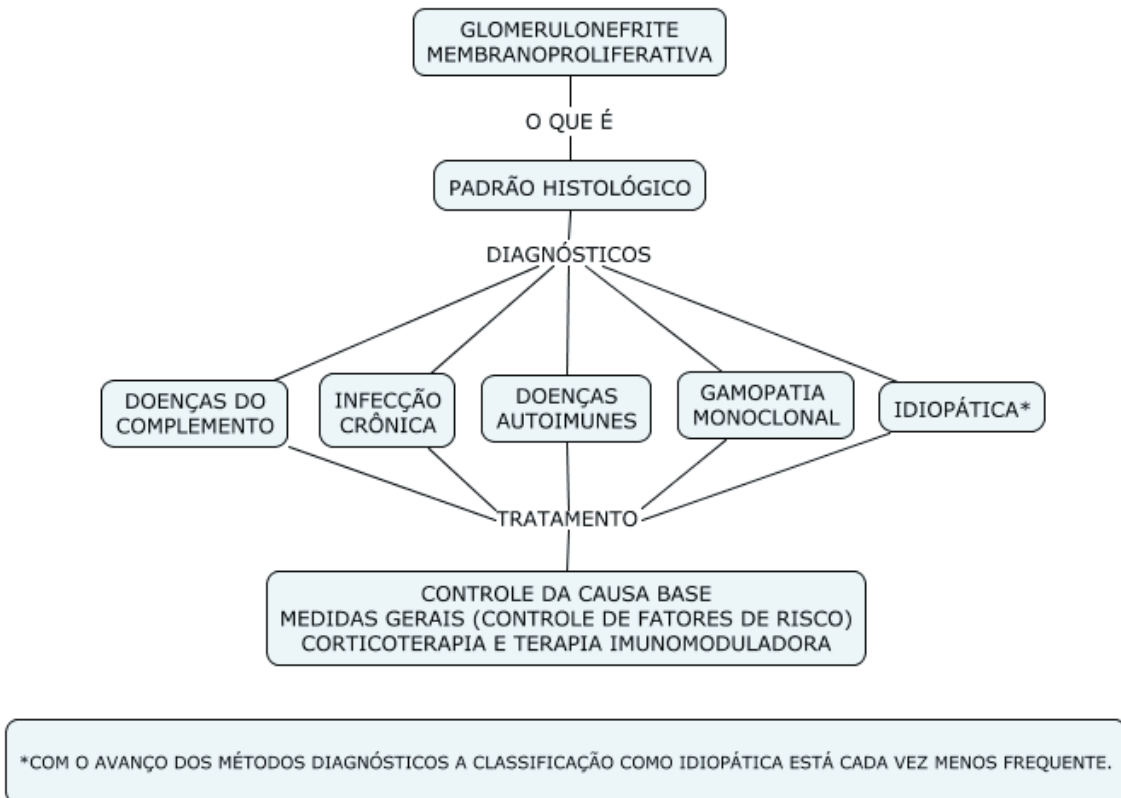
A função renal começou a melhorar imediatamente após a remoção do shunt, com redução relevante da creatinina (1,8 mg/dl) dez semanas após a extração do shunt.

TAKE HOME MESSAGE

A glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) ou mesangiocapilar consiste em uma descrição histopatológica e não uma doença. Podendo ser ocasionada por diversos distúrbios diferentes, incluindo infecções, doenças

autoimunes, gamopatia monoclonal e distúrbios da via alternativa do complemento. O seu achado em uma análise de biópsia renal não encerra uma investigação diagnóstica, mas, na verdade, abre um amplo leque de possibilidades etiológicas.

QUADRO RESUMO



SOARES, A.I.T, SÁ, A.K.M; ARAÚJO, F.B, 2022.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAMERON, J. S. et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis: Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. **The American journal of medicine**, v. 74, n. 2, p. 175-192, 1983
2. FLOEGE, J. et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. **Kidney international**, v. 95, n. 2, p. 268-280, 2019
3. GOODSHIP, T. H. J. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. **Kidney international**, v. 91, n. 3, p. 539-551, 2017
4. JEGATHEESAN, D. et al. Epidemiology of biopsy-proven glomerulonephritis in Queensland adults. **Nephrology**, v. 21, n. 1, p. 28-34, 2016

5. LORENZ, E. C. et al. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. **Kidney international**, v. 77, n. 8, p. 721-728, 2010
6. LHOTTA, K; WÜRZNER, R; KÖNIG, P. Glomerular deposition of mannose-binding lectin in human glomerulonephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, v. 14, n. 4, p. 881-886, 1999
7. MADIAS, N. E. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. **Kidney international**, v. 47, p. 643-656, 1995
8. NASR, S.H; FOGO, A.B. New developments in the diagnosis of fibrillary glomerulonephritis. **Kidney international**, v. 96, n. 3, p. 581-592, 2019
9. NASR, S.H. et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 4, p. 775-784, 2011
10. NASR, S.H. et al. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, n. 1, p. 22-32, 2009
11. ROVIN, B. H. et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. **Kidney international**, v. 95, n. 2, p. 281-295, 2019
12. SCHENA, F.P; ALPERS, C.E. Glomerulonefrite membranoproliferativa e Glomerulonefrite crioglobulinêmica. In: JOHNSON, R.J; FEEHALLY, J; FLOEGE, J. **Nefrologia clínica: Abordagem abrangente**. 5ª edição. Rio de Janeiro. Elsevier, 2016. p. 278-278
13. SETHI, S; FERVENZA, F.C. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 12, p. 1119-1131, 2012
14. SETHI, S; NESTER, C.M.; SMITH, R.J.H. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. **Kidney international**, v. 81, n. 5, p. 434-441, 2012
15. SETHI, S. et al. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 5, p. 1009-1017, 2011
16. SETHI, S; FERVENZA, F.C. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. In: **Seminars in nephrology**. WB Saunders, 2011. p. 341-348
17. SMITH, R.J.H et al. New approaches to the treatment of dense deposit

- disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 9, p. 2447-2456, 2007
18. STRIFE, C. F; JACKSON, E. C; MCADAMS, A. J. Type III membranoproliferative glomerulonephritis: long-term clinical and morphologic evaluation. **Clinical nephrology**, v. 21, n. 6, p. 323-334, 1984
 19. VÖLKER, L. A. et al. A case report of recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation due to ventriculoatrial shunt infection. **BMC nephrology**, v. 20, n. 1, p. 1-6, 2019
 20. ZAND, L. et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 25, n. 5, p. 1110-1117, 2014

HIPONATREMIA

Luis Fernando Falcão de Castro Meireles, Gabrielle Monte Studart, Guilherme de Abreu Pereira

INTRODUÇÃO

Hiponatremia é o distúrbio hidroeletrólítico mais comum em pacientes hospitalizados, sendo associada a incrementos em morbimortalidade. A hiponatremia leve no contexto ambulatorial é associada a maiores taxas de mortalidade. Já nos pacientes que desenvolvem hiponatremia durante a hospitalização, a taxa de mortalidade é maior comparada àqueles com hiponatremia admissional. Sua presença também reflete mau prognóstico em doenças como cirrose hepática, hipertensão pulmonar, infarto agudo do miocárdio, fraturas do quadril e embolia pulmonar. É importante ressaltar, entretanto, que é incerto se a hiponatremia é um causador de pior desfecho clínico ou meramente um reflexo da gravidade clínica [2].

A hiponatremia pode ser definida como uma concentração de sódio sérico [Na⁺] abaixo do limite inferior da normalidade; na maioria dos laboratórios, isto significa [Na⁺] < 135 mEq/L. Didaticamente, a hiponatremia pode ser dividida em: hipotônica, hipertônica e isotônica. A tonicidade também pode ser chamada de osmolalidade efetiva e reflete a concentração de solutos dissolvidos capazes de promover deslocamento de água por uma membrana. No caso do ser humano, os grandes determinantes da tonicidade são o sódio e a glicose. Portanto, habitualmente, a hiponatremia será hipotônica [2].

A hiponatremia hipotônica possui amplo diagnóstico diferencial que pode ser destrinchado a partir da dependência ou não do hormônio antidiurético (ADH) com a solicitação da osmolalidade urinária, assim como do status volêmico do paciente. A hiponatremia hipotônica hipervolêmica pode estar presente nos seguintes cenários: insuficiência cardíaca, cirrose hepática, síndrome nefrótica e doença renal crônica terminal (estágio IV e V). O reconhecimento da hipervolemia ao exame clínico é fácil com a detecção de edema de membros inferiores, ascite, estase e refluxo hepatojugulares ou até mesmo anasarca. Já a distinção entre euvolemia e hipovolemia pode ser mais um pouco mais desafiadora, tornando a anamnese fundamental. A hiponatremia hipotônica euvolêmica é representada, principalmente, pela síndrome inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), no entanto devemos considerar também o hipotireodismo e a insuficiência adrenal primária. E por fim, a hiponatremia hipotônica hipovolêmica está relacionada a perdas gastrointestinais (vômitos, diarreia) e urinárias (terapia diurética). Estas etiologias demandam a avaliação do sódio urinário [5].

No entanto, existem exceções à regra. A hiponatremia hipertônica poderá ser identificada em casos de hiperglicemia. Um aumento de 100 mg/

dL na glicose sérica diminui, aproximadamente, 1,7 mEq/L no sódio sérico. Além disso, a infusão de soluções como manitol, em cirurgias ginecológicas e urológicas, poderá induzir uma hiponatremia ao promover deslocamento de água e diluição da concentração sérica de sódio. Já a hiponatremia isotônica resulta da retenção de grandes quantidades de fluidos isotônicos que não contenham sódio no espaço extracelular. Esta pode ser encontrada nas hiperlipidemias e nas paraproteinemias, como o mieloma múltiplo. Nestes a fração de soro que contém lipídios e proteínas não contém sódio, sugerindo um sódio falsamente baixo. Desta forma, destacamos a pertinência de avaliar a osmolalidade sérica ao investigar uma hiponatremia [2].

Com efeito, esse distúrbio eletrolítico ainda recebe classificação com relação à velocidade de instalação da hiponatremia, podendo ser aguda ou crônica. Na forma aguda, velocidade de instalação < 48 horas, a maioria dos pacientes pode se apresentar com sintomas como cefaleia, náuseas, torpor, convulsões e coma. Nestes casos, a hiponatremia pode ser definida ainda como outra entidade, a *hiponatremia sintomática grave*. Nesta o tratamento inclui o uso de solução salina hipertônica a 3% a uma taxa de 0,5 - 2 mL/kg por hora, até resolução dos sintomas, a fim de evitar danos neurológicos irreversíveis, parada respiratória, herniação cerebral e morte. Na forma crônica, a instalação da hiponatremia é insidiosa, e os mecanismos de proteção neuronal são responsáveis pela eliminação de solutos, o que gera pouca ou nenhuma repercussão clínica evidente, devendo o médico estar atento a pequenos sinais ou alterações clínica sugestivas de hiponatremia, como aumento da sede, fraqueza muscular, tremores e câibras. Desta forma, propondo correção lenta e que por vezes não envolverá infusão de sódio. Por fim, é válido ressaltar que a hiponatremia pode ser fatal em casos de concentração sérica abaixo de 110 mEq/L, e em casos de pacientes que já se apresentavam com hipertensão intracraniana previamente à instalação da hiponatremia, como em situações de trauma [3].

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 60 anos de idade, previamente etilista e tabagista, procurou atendimento médico devido crises convulsivas há 3 horas. Paciente com história de atropelamento por moto há 9 dias, após consumo de bebida alcoólica, ficou internado em hospital terciário devido a trauma cranioencefálico (TCE) moderado. Recebeu alta após sete dias, retornando hoje a emergência trazido por familiar com relato de 3 episódios de crises convulsivas nas últimas 3 horas, com duração de cerca de 2 minutos, sem liberação esfínteriana, que cederam espontaneamente, com recuperação total da consciência entre as crises. Última crise a caminho do hospital. Nega episódios

anteriores de crises convulsivas. Nega outras doenças e uso de medicamentos. Nega alergias.

Ao exame físico apresentava PA: 160x90 mmHg; FC: 56 bpm; FR: 18 rpm; SpO₂: 96%; Temp: 36,6°C. Sonolento, lúcido e orientado em tempo e espaço, normocorado, hidratado, bradipneico, afebril. Glasgow 12 (abertura ocular ao chamado 3; fala confusa 4; localiza estímulo doloroso 5), pupilas anisocóricas e fotorreagentes, sem rigidez de nuca e déficits focais. Demais aspectos do exame físico sem alterações.

Após a avaliação inicial do paciente, foram solicitados exames laboratoriais (hemograma, eletrólitos, função renal, glicemia) e uma nova TC de crânio para identificar possível causa metabólica ou estrutural das crises.

Hemoglobina 13,5 g/dL (VR 13 - 17), Leucócitos 12,7 mil/mm³ (VR 4 - 11), Plaquetas 247 mil/mm³ (VR 150 - 450), Ureia 49 mg/dL (VR 16 - 40), Creatinina 1,5 mg/dL (ritmo de filtração glomerular estimado CKD-EPI 57,8 mL/min/1,73m²), Sódio 116 mEq/L (VR 135 - 145), Potássio 4,1 mEq/L (VR 3,5 - 5,0).

Tomografia computadorizada de crânio sem contraste: Presença de moderado hematoma epidural à esquerda, se estendendo por toda a região parietooccipital e com desvio da linha média à direita.

Foi solicitada a avaliação da Neurocirurgia de urgência. Devido à grave apresentação com hipertensão intracraniana e anisocoria, foi administrado bolus de NaCl 3%.

DISCUSSÃO

A maioria dos pacientes com hiponatremia são assintomáticos, e a hiponatremia é um achado notado incidentalmente. A investigação diagnóstica deve incluir uma anamnese completa e um exame físico minucioso, com atenção específica aos sistemas cardíaco e pulmonar. Antecedente de câncer e de cirurgias deve ser interrogado, assim como o uso de drogas natriuréticas, como diuréticos tiazídicos, ou de outras medicações comumente associadas a hiponatremia, como a carbamazepina e os inibidores seletivos da recaptção da serotonina; estes relacionados à SIADH. O uso de álcool e drogas ilícitas, especialmente cerveja e 3,4-metilenodioximetanfetamina "Ecstasy", também podem causar hiponatremia, não devendo ser ignorados [2].

O tratamento adequado da hiponatremia requer a consideração de diversos fatores, como a velocidade de instalação, a gravidade, a sintomatologia e o diagnóstico etiológico. A recomendação atual é de elevar o [Na⁺] de até 10 mEq/L nas primeiras 24 horas (ideal 6 a 8 mEq/L) e até 18 mEq/L nas primeiras 48 horas. Hiponatremias graves, valores abaixo de 120 mEq/L, devem ser manejadas em ambiente hospitalar, preferencialmente em unidades

fechadas, onde seja possível controle frequente da natremia, especialmente nas primeiras 24 horas de tratamento. É importante ressaltar que, após a instalação da correção do sódio sérico, esse controle da natremia aconteça de maneira precoce, evitando assim que ocorram elevações do sódio sérico acima daquelas previstas inicialmente pela fórmula de *Adrogué e Madias*. Por exemplo: Paciente com Na sérico 118 mEq/l com meta de correção de 6 mEq/L em 24h. Na primeira natremia de controle após 4h, o sódio variou para 123mEq/l. Esta variação acima do esperado para poucas horas de correção, foi identificada de maneira precoce e permite que haja ajustes finos na correção final, de modo a evitar grandes variações séricas e complicações neurológicas como a síndrome de desmielinização osmótica [4].

Hiponatremias agudas e graves costumam ser sintomáticas, podendo levar a crises convulsivas por edema cerebral. Nestes casos, o $[Na^+]$ pode ser elevado em até 2 mEq/L/hr nas primeiras duas horas com solução de NaCl 3%, até que ocorra melhora nos sintomas. Depois, a velocidade de correção deve ser reduzida para não ultrapassar a recomendação de < 10 mEq/L, nas primeiras 24 horas. Deve-se atentar que a correção do sódio está diretamente relacionada à sua etiologia, desde uma hiponatremia crônica por tiazídico que simplesmente demandará a suspensão da medicação, à uma hiponatremia por SIADH que necessitará de restrição hídrica [4].

Em um ensaio clínico randomizado multicêntrico publicado no JAMA Internal Medicine, houve uma comparação da eficácia e da segurança do esquema reposição salina a 3% em *bolus* ou infusão *contínua* em pacientes com hiponatremia sintomática moderada a grave. O estudo envolveu 178 pacientes adultos e seu desfecho primário foi hipercorreção do sódio sérico, isto é, elevação superior a 12 mEq/L em 24h ou 18 mEq/L em 48 horas. As concentrações de Na foram medidas a cada 6 horas por 2 dias. O ensaio demonstrou que tanto o Bolus quanto a infusão contínua foram eficazes e seguros, sem diferença estatisticamente significativa no risco de correção excessiva. No entanto, o estudo sugere que o esquema em Bolus possui menor necessidade de diluição após hipercorreção. Deve ser levado em consideração o manejo e a experiência do clínico com ambas as formas de correção natrêmica, devendo ele adotar aquela que tenha maior experiência em conduzir [1].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

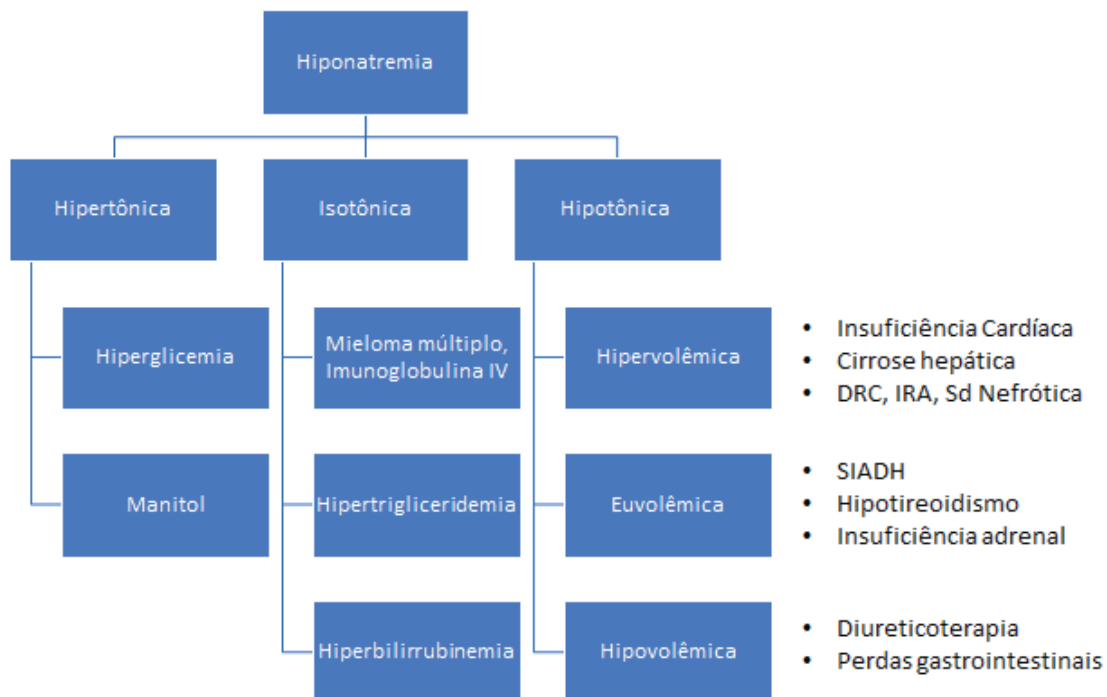
Paciente com hiponatremia sintomática causada por SIADH secundária a TCE. Crises epiléticas potencialmente relacionadas a distúrbio eletrolítico e a hematoma epidural. Necessidade de administração de NaCl a 3% visando correção inicial natrêmica e conduta neurocirúrgica. Obrigatória dosagem de sódio

com intervalos breves de até 6h nas primeiras 24h para prosseguir tratamento.

TAKE HOME MESSAGE

- Pacientes com hiponatremias ambulatorial e hospitalar possuem maior morbimortalidade
- A investigação deve incluir anamnese e exame físico detalhados, assim como avaliação de medicações
- Deve-se solicitar, habitualmente, osmolalidade sérica, osmolalidade e sódio urinários
- O tratamento da hiponatremia sintomática deve ser feito com cautela, seja por bolus intermitente ou infusão contínua
- Deve-se atentar para dosagem repetida da natremia, em especial, nas primeiras 24 a 48h, visando evitar hipercorreção e desenvolvimento da síndrome de desmielinização osmótica

QUADRO RESUMO



PEREIRA, GA, 2022.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baek SH, Jo YH, Ahn S, Medina-Liabres K, Oh YK, Lee JB, et al. Risk of Overcorrection in Rapid Intermittent Bolus vs Slow Continuous Infusion Therapies of Hypertonic Saline for Patients with Symptomatic Hyponatremia: The SALSA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):81–92

2. Braun MM, Barstow CH, Pyzocha NJ. Diagnosis and management of sodium disorders: Hyponatremia and hypernatremia. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):299–307
3. Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(2):175–87
4. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: Compilation of the guidelines. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1340–9
5. Peri A, Grohé C, Berardi R, Runkle I. SIADH: differential diagnosis and clinical management. *Endocrine*. 2017;55(1):311–9

LESÃO RENAL ASSOCIADA AO CONTRASTE

Louise Cavalcanti Salles, Beatrice Araújo Duarte e José Narciso Júnior

INTRODUÇÃO

Os exames de imagem contrastados foram, ao longo dos anos, se consolidando como grande ferramenta nos diagnósticos em medicina, sendo eles escolha para um número relevante de afecções clínicas. Nesse contexto surge uma condição, a lesão renal associada ao contraste; definida como aumento agudo de 25-50% no valor da creatinina sérica referente à linha de base ou aumento de 0,3-0,5 mg/dl no valor da creatinina sérica absoluta, dentro de 2 a 3 dias da administração do meio de contraste, na ausência de outro fator causal aparente.

A Lesão renal associada ao contraste tem incidência < 2% na população geral, podendo alcançar a cifra de 50-90% em pacientes diabéticos com Doença Renal Crônica (DRC) e Clearance de Creatinina (ClCr) > 30ml/min/1,73 m². Diante disso, conseguimos inferir que o uso de contraste não está relacionado a alto risco de lesão renal na população em geral, e sim para uma parcela restrita dessa população.

Apesar de a Doença Renal Crônica ser a comorbidade mais relatada na literatura relacionada a esta enfermidade, existem outros fatores associados, como injúria renal aguda antecedente ao exame, clearance de creatinina < 45 ml/min/1,73m², nefropatia diabética, desidratação, anemia, idade > 70 anos, uso de drogas nefrotóxicas; além disso, existem os fatores de risco associados ao procedimento, como dose de contraste, múltiplas administrações, contrastes hiperosmolares e administração intra arterial. Referente às punções arteriais, há ensaios promissores na literatura que sugerem a substituição da abordagem transfemorral pela abordagem transradial, na busca de diminuir o risco de Injúria Renal Aguda [1,2,3].

CASO CLÍNICO

FSJ, sexo masculino, 65 anos, portador de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, insuficiência renal crônica (Clearance de creatinina= 30 ml/min) e neoplasia de próstata tratada com quimioterapia há 6 anos. Paciente estava em uso contínuo de Captopril, Hidroclorotiazida e Metformina. Apresentou dor abdominal aguda em quadrante inferior direito acompanhada de náuseas e vômitos, associada à hipersensibilidade abdominal intensa, além de febre com calafrios e sinal de Blumberg presente, sugerindo quadro de apendicite. Paciente foi internado e medicado e foi realizada tomografia de abdome e pelve com contraste oral e venoso para avaliação. Foram utilizados 40 ml de contraste

de baixa osmolaridade no exame. Após 8 horas do exame, o paciente evoluiu com aumento transitório de 0,8 mg/dl da creatinina sérica, sem oligúria ou outras alterações clínicas detectáveis. Ao exame físico, não apresentava alterações.

DISCUSSÃO

Os primeiros casos de lesão renal associada ao contraste foram relatados na década de 50, desse modo, iniciou-se uma série de estudos clínicos e experimentais com o intuito de desvendar a associação entre o contraste iodado e lesão renal aguda, além de os fatores de riscos associados ao surgimento de tal injúria. Na ocasião, os contrastes utilizados eram os de alta osmolaridade (> 1400 mOsm/kg), em desuso na atualidade pela relação com injúria renal. Na década de 80, foi iniciado o uso dos contrastes de baixa osmolaridade entre 500 e 850 mOsm/kg, tendo em vista a promessa de menor toxicidade renal. Ainda na tentativa de reduzir a incidência de tal condição foram introduzidos os contrastes isosmolares que têm osmolaridade mais próxima do fisiológico, cerca de 290 mOsm/kg.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da lesão renal relacionada ao contraste não é totalmente esclarecida, visto que é baseada em estudos feitos em animais e em laboratório. O contraste intravenoso tem efeitos que acarretam interação entre fatores hemodinâmicos, estresse oxidativo e lesão tubular renal. O arranjo dessas condições pode provocar evoluções variadas em diferentes pacientes, a depender da condição clínica e da exposição a fatores de risco. A principal implicação da administração do contraste intravenoso é a mudança na dinâmica vascular, levando a vasodilatação em território renal seguida de acentuada e perdurável vasoconstrição, podendo ocasionar Necrose Tubular Aguda. Vários mediadores inflamatórios estão envolvidos nessa execução, como o aumento de endotelina, adenosina e a redução do óxido nítrico. Ademais, o contraste também aumenta a viscosidade do sangue e do fluido tubular, o que promove diminuição na Taxa de Filtração Glomerular (TFG), aumento das pressões intersticiais e diminuição do fluxo sanguíneo medular. Além disso, o estresse oxidativo causado pelo contraste promove aumento da produção de espécies reativas de oxigênio nas células tubulares, estimulando danos a proteínas, membranas celulares e ácidos nucleicos.

Quadro Clínico e Diagnóstico

A manifestação clínica clássica é um aumento transitório na creatinina sérica de > 0,5 mg/dl ou um aumento de 25% acima da linha de base com pico da sua dosagem entre 2 e 5 dias, em um período de 48 a 72 horas após

administração do contraste sem oligúria ou outros achados clínicos detectáveis, sendo portanto um diagnóstico de exclusão. É esperado, contudo, um retorno a sua dosagem sérica de base da creatinina em cerca de 14 dias [1, 4, 5].

Profilaxia

Não há terapia eficaz disponível para tratar essa condição. Logo, a principal conduta é a prevenção. Previne-se mediante estratégias medicamentosas sejam as relacionadas a proteção como uso de solução salina isotônica, N-acetilcisteína, Estatinas, Bicarbonato de sódio, entre outros. Além disso, pode ser feito através da retirada de drogas consideradas nefrotóxicas como inibidores da ECA e Metformina. Ademais, existem as estratégias relacionadas a procedimentos como a hemodiálise e o pré condicionamento isquêmico remoto [6].

Dentre as medidas de proteção a hidratação venosa com solução salina isotônica é a medida com maior evidência. Ela promove o aumento do fluxo urinário, atenua a concentração de contraste nos túbulos e acelera o tempo de excreção. Ademais, tal substância diminui a atividade do sistema renina angiotensina aldosterona com consequência da redução dos hormônios vasoconstritores. Há preferência de solução fisiológica ou ringer lactato. A modalidade oral é considerada menos eficaz, principalmente nos pacientes de alto risco. Existem algumas recomendações, dentre elas destacamos 1ml/kg/h por 12 horas antes e após o procedimento [6, 7].

A fisiopatologia da condição foi norteadora de algumas propostas de estratégias para profilaxia. O estresse oxidativo é um mecanismo conhecido levando a busca de medicações com propriedades antioxidantes. N-acetilcisteína é droga com efeitos vasodilatadores e antioxidantes, sendo portanto uma boa opção, entretanto essa estratégia que veio perdendo força nos últimos anos pela pequena biodisponibilidade sérica após administração seja ela oral ou venosa. Apesar disso, ainda é recomendada em associação com a solução salina pelo KDIGO. A dose recomendada é de 600-1200 mg duas vezes ao dia, 24 horas antes e após o procedimento. Com similar propriedade antioxidante temos o bicarbonato de sódio, porém ainda com escassez de estudos que reforcem seu uso. Em 2018, fora realizado estudo comparando eficácia de entre o bicarbonato de sódio a solução fisiológica associados ou não a N acetilcisteína, avaliando como desfecho morte, necessidade de hemodiálise ou aumento de 50% do valor da creatinina por mais de 90 dias. Como resultado, ausência de superioridade entre os grupos [8].

As estatinas também possuem mecanismos que podem ser benéficos como as propriedades anti-inflamatórias, capacidade de reduzir o estresse oxidativo, redução de produção de endotelina, aumento da produção de óxido

nítrico, além da inibição da capacidade de absorção de contraste pelas células tubulares. Entretanto, o efeito protetor ainda não é completamente conhecido e os estudos ainda são inconclusivos com seu uso considerado controverso [8].

Além das medidas de administração de medicamentos para a profilaxia, existem recomendações de retirada de drogas de uso comum como forma de prevenção, por tais drogas possuírem potencial nefrotóxico em associação ao uso de contraste. São elas, inibidores da ECA ou os bloqueadores de receptores da angiotensina, pois 24 horas é considerado tempo curto para readaptação da hemodinâmica renal, portanto não há benefício na prática clínica. Por outro lado, a Metformina nos pacientes com clearance de creatinina < 30 pode induzir acidose láctica e deve ser descontinuado.

Em relação a procedimento a hemodiálise mostrou capacidade de remover de 60 a 90% do contraste, porém seu uso não é recomendado pelo KDIGO. O pré-condicionamento isquêmico remoto é um procedimento não invasivo e consiste em breves episódios de isquemia e reperfusão aplicada em órgãos distantes para consequentemente tornar o rim adaptado a um outro episódio de isquemia porventura sustentado. Apesar dos avanços recentes, as aplicações clínicas em pacientes de alto risco ainda necessitam de mais estudos [9].

Há autores que argumentam que o risco falsamente atribuído à administração de meios de contraste iodados IV em pacientes com função renal reduzida é superestimado, crendo ter por causa base a sobreposição de condições da lesão associada ao contraste com sua injúria renal de base.

Para que haja prevenção adequada, a triagem é fundamental, deve incluir um questionário para determinar os fatores de risco e implementar estratégias preventivas antes da exposição ao contraste [9].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

Trata-se de um caso de Nefropatia Induzida por Contraste, visto que o paciente preenche critérios para tal, tendo apresentado aumento da creatinina sérica >0,5 mg/dl em um período <48 horas.

TAKE HOME MESSAGE

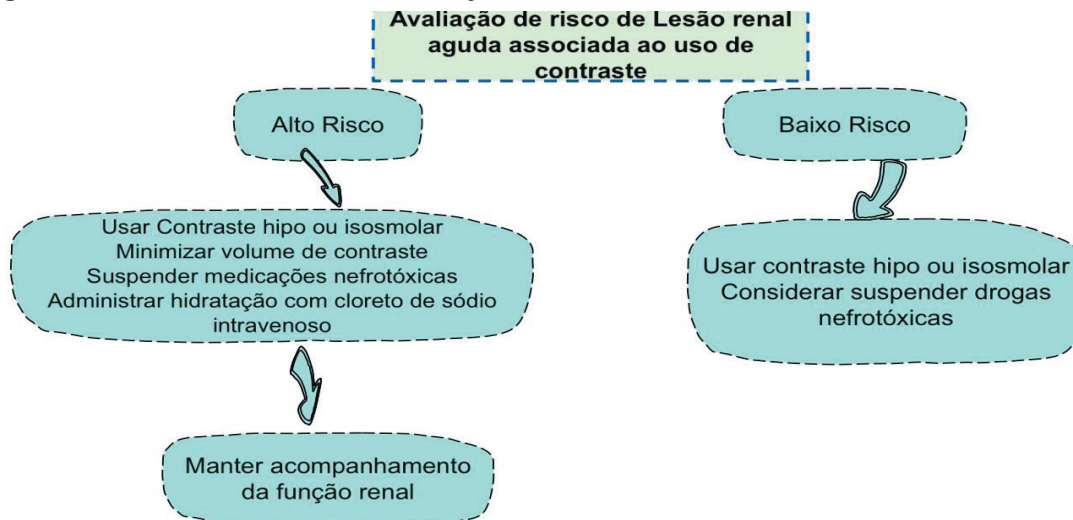
- A insuficiência renal pré-existente é o fator de risco mais importante para lesão renal associada ao contraste e, portanto, o rastreamento da função renal antes da exposição ao contraste é essencial
- Deve-se suspender o uso de drogas potencialmente nefrotóxicas 72 horas antes da aplicação do meio de contraste
- A seleção do contraste ideal, a redução do volume do mesmo e a hidratação personalizada são abordagens eficazes para reduzir a nefrotoxicidade

direta

- Deve-se sempre optar por contraste de baixa osmolalidade em pacientes de alto risco

QUADRO RESUMO

Figura 1 - Quadro resumo sobre a avaliação de risco de lesão renal



Fonte: Adaptado de MEHRAN, R.; DANGAS, G. D. WEISBORD, S. D (2019)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MEHRAN, R; DANGAS, G. D.; WEISBORD, S.D. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. **New England Journal Of Medicine**, Massachusetts Medical Society, v. 380, n. 22, p. 2146-2155, Maio 2019
2. SCHARNWEBER, T; ALHILALI, L; FAKHRAN, S. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. **Magnetic Ressonance Imaging Clinics Of North America**, Elsevier BV, v. 25, n. 4, p. 743-753, Nov. 2017
3. DAVENPORT, M. S. *et al.* Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: consensus statements from the american college of radiology and the national kidney foundation. **Radiology**. v. 294, n. 3, p. 660-668, mar. 2020
4. SU, X. *et al.* Comparative Effectiveness of 12 Treatment Strategies for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury: a systematic review and bayesian network meta-analysis. **American Journal Of Kidney Diseases**, [S.L.], v. 69, n. 1, p. 69-77, Jan. 2017
5. FÄHLING, M. *et al.* Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. **Nature Reviews Nephrology**, v. 13, n. 3, p. 169-180, 31 Jan. 2017.
6. CHANDIRAMANI, R; *et al.* Contrast-induced acute kidney injury. **Cardiovascular Intervention And Therapeutics**, [S.L.], v. 35, n. 3, p.

209-217, 6 abr. 2020

7. PATSCHAND, BUSCHMANNI, RITTERO. Contrast-Induced Nephropathy: Update on the Use of Crystalloids and Pharmacological Measures. **Int J Nephrol**. Maio 2018
8. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney Int Suppl** 2012
9. FANGFE Z; ZEYUAN L; FENG W. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy, **Life Sciences**, V 259, 2020

MANEJO DA TERAPIA ANTITROMBÓTICA APÓS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

Mayra Diógenes Braga Lima, Sarah Costa Alencar, Mateus Paiva Marques Feitosa

INTRODUÇÃO

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Em 2017, segundo o DATASUS, 7,06% (92.657 pacientes) do total de óbitos foram causados por IAM. O IAM representou 10,2% das internações no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo mais prevalente em pacientes com idade superior a 50 anos [2].

De acordo com a quarta definição universal, o IAM é caracterizado por lesão miocárdica aguda a partir da elevação dos níveis séricos de troponina acima do percentil 99 associado ao quadro clínico de isquemia miocárdica, evidenciada a partir de quadro clínico sugestivo (dor torácica, equivalente anginoso), alterações dinâmicas do eletrocardiograma (ECG) e/ou exame de imagem evidenciando alteração isquêmica [1].

O manejo do paciente com síndrome coronariana aguda (SCA) envolve múltiplos aspectos, desde a identificação do diagnóstico, estratificação de risco, terapia antitrombótica, e anticoagulante até definição de terapia invasiva. Dentre eles a terapia antitrombótica se configura como ponto-chave dessa abordagem, considerando a fisiopatologia envolvida no desenvolvimento da SCA, caracterizada pelo rompimento da placa aterosclerótica coronariana por meio de fissura, erosão ou ruptura, resultando na ativação das plaquetas e do sistema de coagulação com possibilidade de oclusão total do vaso (IAM com supradesnivelamento do segmento ST) [2].

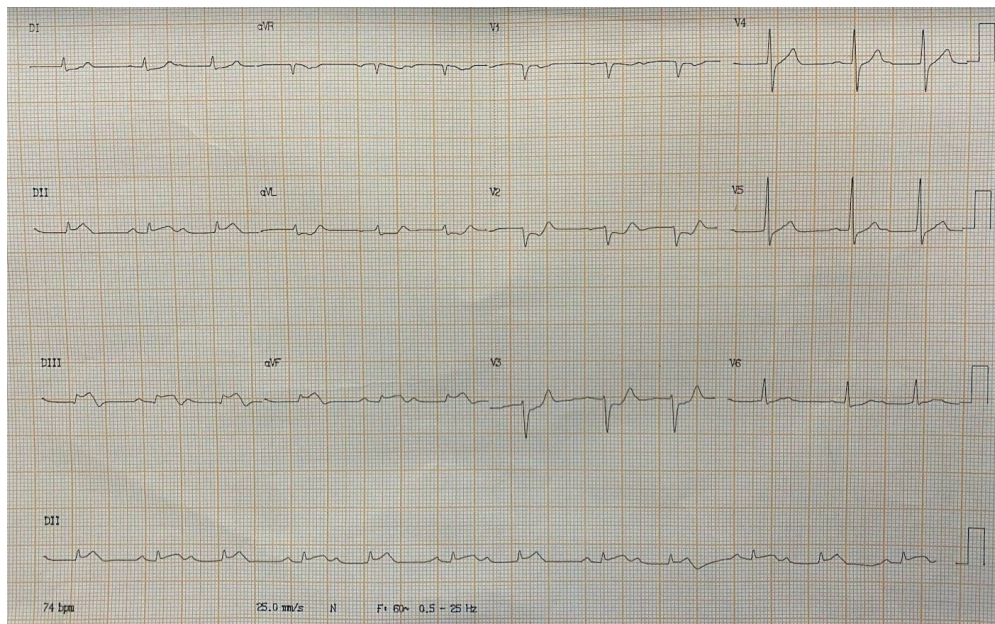
Nesse contexto, os agentes antitrombóticos são fundamentais para estabilizar o trombo e ajudar na estabilização da placa e na reperfusão do vaso acometido. Entretanto, o manejo deve ser individualizado em relação ao agente e ao tempo de duração, uma vez que não são isentos de complicações. O risco de isquemia x sangramento deve ser levado em consideração para a tomada de decisão [7,9].

Classicamente a dupla antiagregação, composto de aspirina e inibidor do receptor plaquetário P2Y₁₂ (como Clopidogrel, Ticagrelor ou Prasugrel), é a base da terapia antitrombótica pós-IAM conforme as últimas diretrizes nacionais e internacionais. Vários estudos já demonstraram o benefício em reduzir o risco de eventos cardiovasculares maiores e mortalidade. Diante do exposto, é plausível discutir alguns aspectos sobre a terapia antitrombótica em pacientes com SCA [1]. Para tal, apresentamos o seguinte caso clínico.

CASO CLÍNICO

Homem de 75 anos, trabalhador de zona rural, foi levado ao serviço de Emergência Cardiológica de sua cidade devido a um quadro de dor torácica iniciada há cerca de 2 horas. O paciente referia que a dor era em região precordial, em aperto com irradiação para região submandibular, iniciada quando estava cuidando de seus animais, associada a sudorese intensa e náuseas. Era diabético insulino dependente, hipertenso, grande tabagista e já tinha tido quadro de IAM há 05 anos com implante de stent, porém não portava relatório médico. Fazia uso irregular de Insulina, Enalapril 20mg/dia, AAS 100mg/dia e Metoprolol 100mg/dia. Relata que há cerca de 03 meses necessitou de internação hospitalar por hemorragia digestiva alta por úlcera duodenal.

Conforme protocolo de atendimento à dor torácica, o paciente foi prontamente submetido a um ECG:



Fonte: Arquivo Pessoal

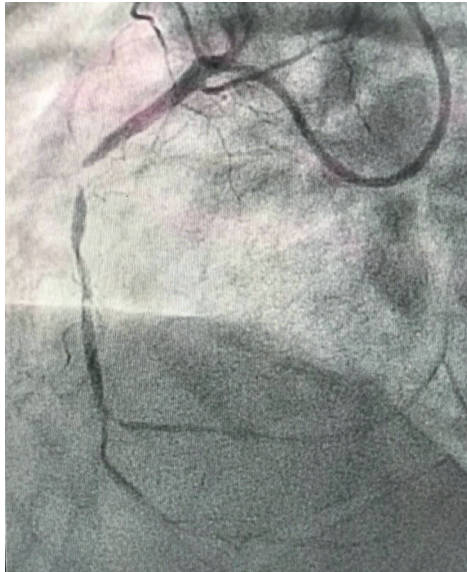
O ECG acima mostra um supradesnivelamento de segmento ST em parede inferior.

Paciente foi admitido na sala de emergência e monitorizado. Coletou exames admissionais cujo resultados foram: Hemoglobina 15,7 g/dL; Hematócrito 44,1 % Leucócitos 17.000 (segmentados 14.246, bastões 0, linfócitos 1.343, eosinófilos 17, monócitos 1.360, basófilos 34), Plaquetas 196.000; Ureia 20 mg/dL; Creatinina 0,54 mg/dL; Potássio 4,4 mEq/L; Sódio 134 mEq/L; Troponina T Ultrassensível 13.933 ng/L (VR ATÉ 14 NG/L); Proteína C Reativa 1,14 mg/dL.

Diante do quadro clínico, eletrocardiográfico e laboratorial, o paciente preenchia critérios para diagnóstico de SCA com supradesnivelamento do segmento ST (SCACSST). Foi realizada a internação hospitalar e encaminhado

para realização de cineangiocoronariografia precoce.

Fonte: Arquivo Pessoal



Legenda: CATE revela lesão em artéria coronária direita

DISCUSSÃO

A terapia antiplaquetária dupla (DAPT) é fundamental para o manejo da Síndrome Coronariana Aguda. A aspirina, que age diretamente na inibição do tromboxano A₂, e os inibidores do receptor da P2Y₁₂ (inibindo o ADP - mediador da ativação e amplificação da agregação plaquetária - com a superfície da plaqueta) estão diretamente implicados na estabilização do trombo.

Diversos são os pontos de discussão acerca da DAPT na SCA:

A Escolha Da Dupla Antiagregação

O AAS é a principal medicação antitrombótica utilizada para o tratamento da SCA. A dose de ataque de 150-300mg seguida de dose de manutenção de 75-250mg foi responsável por reduções significativas de mortalidade cardiovascular, IAM e AVC [2].

A escolha do inibidor do receptor de P2Y₁₂ já foi objeto de vários estudos. O Estudo CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events*) demonstrou benefício do Clopidogrel em redução de desfecho combinado de morte por causas cardiovasculares, IAM ou AVC. Por outro lado, sangramentos maiores foram mais frequentes no grupo que utilizou Clopidogrel [2].

Posteriormente, os estudos TRITON-TIMI 58 e PLATO mostraram que o Prasugrel e Ticagrelor possuem maior potência na inibição plaquetária e menor

tempo de início de ação (cerca de 30 minutos), reduzindo a incidência de morte e de eventos cardiovasculares maiores. Desta forma, o uso do Clopidogrel está indicado apenas quando essas medicações forem indisponíveis, contraindicadas ou quando houver alto risco de sangramento em situações específicas [2].

O Ticagrelor pode apresentar como efeito colateral relativamente comum a sensação de dispneia e o uso diário na dose de 90mg 2x/dia. Já o Prasugrel, apresenta a dose diária de 10mg 1x/dia, porém não pode ser utilizado em pacientes acima de 75 anos, abaixo de 60Kg ou com histórico de AVC isquêmico prévio.

O estudo ISAR-REACT 5 comparou as duas estratégias com Prasugrel ou Ticagrelor em pacientes com SCA. O grupo que utilizou Prasugrel apresentou menos eventos cardiovasculares (IAM) do que o grupo do Ticagrelor. Diferença essa que não existiu em relação a outros desfechos como mortalidade, AVC, trombose de stent e sangramento. Dessa forma, o estudo concluiu que em pacientes com SCA sem antecedentes prévios de AVC ou AIT que serão submetidos a estratégia invasiva com implante de stent coronariano, o Prasugrel é superior ao Ticagrelor na redução de eventos cardiovasculares sem diferença em relação ao sangramento [1,2].

Pré-Tratamento

O pré-tratamento consiste no uso de AAS associado com o segundo agente antiplaquetário (Clopidogrel, Ticagrelor ou Prasugrel) antes da realização da estratificação invasiva coronariana. O objetivo é de alcançar um maior nível de inibição plaquetária com maior rapidez, reduzindo a incidência de trombose de stent e reinfarto [9].

Na SCASSST, o pré-tratamento vem passando por ampla discussão. Pacientes submetidos a cateterismo cardíaco com implante de stent coronariano que não estão sob efeito do segundo antiplaquetário apresentam maior risco de trombose de stent. Evento este que apresenta alta morbimortalidade [7].

Por outro lado, cerca de um terço dos pacientes com SCASSST apresentam padrão coronariano triarterial, no qual a cirurgia de revascularização miocárdica pode estar indicada, e o uso de inibidor de P2Y12 retardaria a cirurgia por pelo menos 05 dias a depender do inibidor de P2Y12 utilizado. Além disso, o uso de DAPT apresenta maior risco de sangramento em relação à monoterapia.

A diretriz brasileira de Angina Instável e Síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de ST de 2021 [7] aponta como recomendação IB “não realizar pré-tratamento com segundo antiplaquetário inibidor de P2Y12 nos pacientes instáveis e/ou com risco elevado, indicados para estratégia invasiva de forma imediata, sendo a utilização recomendada para a sala de cateterismo

quando anatomia coronariana conhecida e ICP programada”.

Na síndrome coronariana com supradesnivelamento do segmento ST permanece a indicação de DAPT no momento do diagnóstico com as doses de ataques preconizadas pelas últimas diretrizes [5,8].

Duração Da DAPT

Em 2019, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) publicou um posicionamento acerca do uso de antiagregantes plaquetários em Síndrome Coronariana Aguda (SCA) apontando como classe de recomendação I e nível de evidência A que em pacientes com SCA que foram submetidos a ICP, independentemente do tipo de stent, a dupla antiagregação deve ser mantida por um período mínimo de 12 meses [9].

A seguir, discutiremos *trials* importantes que avaliaram tanto o prolongamento quanto o encurtamento de da DAPT na SCA a depender do perfil de risco isquêmico ou de sangramento.

O estudo DAPT (*Dual Antiplatelet Therapy Study*), publicado em 2014 teve como objetivo avaliar se entre os pacientes que completaram 1 ano de DAPT após angioplastia com stent farmacológico, a continuação da terapia dupla no total de 30 meses reduziria o risco de trombose de stent e morte, IAM ou AVC. O desenho dividiu os pacientes em dois grupos: o grupo que recebeu o inibidor de P2Y₁₂ (Clopidogrel ou Prasugrel) e AAS; e o grupo com recebeu AAS e placebo. Como resultado do ensaio tivemos que a continuidade da DAPT por 30 meses foi associada a redução da trombose de stent e desfecho primário (morte, IAM ou AVC) porém com aumento modesto do risco de sangramento [1,2].

Na mesma hipótese de prolongamento de DAPT, em 2015 foi publicado o estudo PEGASUS-TIMI (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on Background of Aspirin - trombolysis in myocardial infarction*) que buscou avaliar a eficácia e segurança do Ticagrelor após SCA. Tal estudo evidenciou que a continuidade da terapia após 12 meses iniciais depois da SCA reduziu os desfechos primários, porém com aumento do risco de sangramento. Resultados similares a DAPT trial [1].


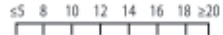
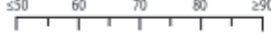



Até então, o prolongamento de DAPT ainda permanecia restrito à alguns pacientes, uma vez que a redução de eventos isquêmicos era contrabalanceada pelo aumento de sangramentos. Escores como o PRECISE-DAPT (*Predicting Bleeding Complications in Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Antiplatelet Therapy*) [Tabela 1] podem ser utilizados para auxiliar na decisão de prolongar a DAPT. Naqueles pacientes com escore maior ou igual a 25, a terapia prolongada foi associada a maior taxa de sangramento

sem benefício na prevenção de eventos isquêmicos que justificassem o risco [3].

Com o aumento de sangramentos maiores nos pacientes com mais de 12 meses de DAPT, passou-se a aventar a possibilidade de reduzir o tempo de DAPT, pois estes eventos apresentavam morbimortalidade superior aos eventos isquêmicos [3].

O ensaio clínico randomizado TWILIGHT (*Ticagrelor with aspirin or alone in High-Risk Patients after Coronary Intervention*) avaliou pacientes de alto risco de sangramentos e complicações isquêmicas por 03 meses com uso de DAPT (aspirina com Ticagrelor) seguido de monoterapia com Ticagrelor *versus* o tratamento continuado padrão de 12 meses de AAS com Ticagrelor. Foi evidenciado que, neste perfil de pacientes de alto risco submetidos a intervenção percutânea, a monoterapia com Ticagrelor após o período inicial de 03 meses usando DAPT foi associada a menor incidência de sangramento e não aumentou risco de eventos isquêmicos [6].

Tabela 1: Precise-DAPT score e DAPT score

	PRECISE-DAPT score	DAPT score
Cálculo do escore	Hb 	Idade
	Leucócitos 	Maior ou igual a 75 ----- -2
	Idade 	65 a 75 ----- -1
	CICr 	Menor que 65 ----- 0
	Sangramento Prévio 	Tabagismo ----- +1
	Pontuação 	DM ----- +1
Pontuação	0-100 pontos	ICP ou IAM prévios ----- +1
Discussão	Maior ou igual a 25 -> considerar encurtar DAPT	Stent de paclitaxel ----- +1
	Menor que 25 -> avaliar prolongar DAPT	Diâmetro do stent < 3mm --- +1
		IC ou FEVE < 30% ----- +2
		Stent venoso ----- +2
		-2 a 10 pontos
		Maior ou igual a 2 -> prolongar DAPT
		Menor que 2-> DAPT padrão

Adaptada de: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS, in *European Heart Journal* (2018)39, 213–254 doi:10.1093/eurheartj/ehx419.

Legenda: DAPT: Dupla antiagregação; DM: diabetes melitus; IAM: Infarto agudo do miocárdio; ICP: Intervenção coronariana percutânea; IC: Insuficiência cardíaca; FEVE: Fração de ejeção do Ventrículo esquerdo; Hb: hemoglobina; CICr: clearance de creatinina

Outro estudo na mesma linha de encurtamento de DAPT, MASTER-DAPT, avaliou a DAPT em pacientes pós-SCA, com alto risco de sangramento, divididos em dois grupos: aqueles que usaram DAPT por 06 meses (ou 03 meses se em uso de anticoagulantes associado) e os que utilizaram apenas 01 mês da terapia dupla. Como resultado, não houve aumento de eventos isquêmicos e houve

benefício em reduzir sangramento nos pacientes com DAPT por 30 dias [10].

Por fim, ainda em andamento, um estudo nacional, randomizado e multicêntrico NEO-MINDSET, avalia a possibilidade dos novos inibidores do receptor plaquetário P2Y12 administrados em monoterapia em comparação ao tratamento padrão de DAPT por 12 meses pós SCA [4].

Outra estratégia é o descalonamento da DAPT, ou seja, alterar o inibidor de P2Y12 mais potente para o Clopidogrel em pacientes com alto risco de sangramento. A redução da dose de Prasugrel de 10 mg para 05 mg após 1 mês de ICP não levou a um aumento do risco isquêmico e reduziu significativamente o risco de eventos hemorrágicos e é outra estratégia possível. O descalonamento deve ser evitado nos primeiros 30 dias após a SCA ou ICP devido ao alto risco de complicações trombóticas [1].

Diante do exposto, concluímos que a terapia antitrombótica após SCA deve ser individualizada pesando risco de eventos trombóticos a partir de avaliação criteriosa dos pacientes com fatores clínicos (Ex: diabetes mellitus, doença renal crônica) e angiográficos/técnicos (doença multiarterial com alta complexidade anatômica, angioplastias complexas) que aumentam a incidência de trombose de stent ou reinfarto. Por outro lado, alguns destes fatores de risco também aumentam o risco de sangramento. Por fim, o risco x benefício da estratégia da DAPT adotada deve ter o melhor benefício com o menor potencial de complicações possível.

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

Para finalizarmos a discussão sobre o assunto, veremos o desfecho do caso clínico. Paciente idoso, com alto risco cardiovascular (quadro de IAM prévio) e alto risco de sangramento (hemorragia digestiva alta recente), apresentou-se ao departamento de emergência com quadro de dor torácica anginosa, realizando eletrocardiograma com supradesnivelamento de ST. Foi submetido a intervenção percutânea com implante de stent em artéria coronária direita com sucesso.

Considerando as últimas diretrizes e os estudos discutidos, foi optado por realizar a dupla antiagregação com aspirina e inibidor de P2Y12 de alta potência (Ticagrelor por exemplo), inicialmente com proposta de manter a terapia combinada por 3 meses, e após esse período, fazer uma nova avaliação do paciente e considerar redução para monoterapia com Ticagrelor ou AAS a partir de então.

TAKE HOME MESSAGES

A escolha da terapia antitrombótica deve ser individualizada, e é composta pela associação da aspirina e dos inibidores do receptor da P2Y12. Dentre os

inibidores do receptor da P2Y12, o uso de Ticagrelor e Prasugrel é preferível em relação ao Clopidogrel, salve as contraindicações, uma vez que apresentam menor risco de desfechos cardiovasculares quando associados a aspirina.

A terapia antiplaquetária dupla (DAPT) se configura como ponto importante do manejo pós Síndrome Coronariana Aguda e um plano de tratamento personalizado em relação ao agente escolhido e ao tempo de duração da terapia deve ser levado em consideração. É fundamental uma avaliação cuidadosa do risco trombótico versus risco de sangramento para a tomada de decisão sobre quais medicações e a duração ideal.

Estratégias como o descalonamento de inibidores de P2Y12, prolongamento ou encurtamento em relação aos 12 meses de DAPT preconizados para DAPT, já estão validados em vários ensaios clínicos randomizados com recentes alterações nas últimas diretrizes de SCA.

Há perspectivas futuras de monoterapia com os inibidores do receptor da P2Y12 na medida em que ocorre um avanço da tecnologia dos stents farmacológicos e otimização da angioplastia coronariana a partir do uso de imagem intravascular, reduzindo drasticamente a incidência de trombose de stent. Um estudo nacional, multicêntrico, já está avaliando a hipótese da monoterapia em SCA e dentro de alguns anos os resultados estarão disponíveis.

QUADRO RESUMO

Quadro 1: Manejo da DAPT Após SCA

<p>1. Escolha da DAPT: AAS + Inibidor de P2Y12 (Ticagrelor, Prasugrel ou Clopidogrel)</p>
<p>2. Avaliar pré-tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> > SCACSST - conforme doses preconizadas nas diretrizes > SCASSTT - em discussão, avaliar risco de necessitar de abordagem cirúrgica, estabilidade do paciente. Considerar apenas administrar após conhecimento da anatomia coronariana
<p>3. Duração da DAPT</p> <ul style="list-style-type: none"> > Utilizar escores PRECISE -DAPT score (risco de sangramento) > Tendência atual de individualizar para cada paciente e considerar encurtar a duração da DAPT, estudos ainda em andamento

LIMA, MDB, ALENCAR, SC, FEITOSA, MPM. 2022

Legenda: DAPT: Dupla antiagregação plaquetária; SCASST: Síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST; SCACSST: Síndrome coronariana aguda com supradesnivelamento do segmento ST; SCA: Síndrome coronariana aguda; SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia; AAS: ácido acetilsalicílico

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RODRIGUEZ, Fatima; HARRINGTON, Robert A. Management of Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndromes. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 5, p. 452-460, 4 fev. 2021
2. COLLET, Jean-Philippe; THIELE, Holger; BARBATO, Emanuele; BARTHÉLÉMY, Olivier; BAUERSACHS, Johann; BHATT, Deepak L; DENDALE, Paul; DOROBANTU, Maria; EDVARDBSEN, Thor; FOLLIGUET, Thierry. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. **European Heart Journal**, [S.L.], v. 42, n. 14, p. 1289-1367, 29 ago. 2020
3. VALGIMIGLI, Marco *et al.* 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS - Web Addenda. **European Heart Journal**, [S. l.], v. 39, p. 213-260, 14 jan. 2018
4. GUEDES, Cristina *et. al.* Intervenção Coronária Percutânea Seguida de Monoterapia em vez de Terapia Antiplaquetária Dupla no SETting de Síndromes Coronarianas Agudas: The NEO-MINDSET Trial. Em fase de elaboração
5. IBÁÑEZ, Borja; JAMES, Stefan; AGEWALL, Stefan; ANTUNES, Manuel J.; BUCCIARELLI-DUCCI, Chiara; BUENO, Héctor; CAFORIO, Alida L.P.; CREA, Filippo; GOUDEVENOS, John A.; HALVORSEN, Sigrun. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. **Revista Española de Cardiología (English Edition)**, [S.L.], v. 70, n. 12, p. 1082, dez. 2017
6. MEHRAN, Roxana; BABER, Usman; SHARMA, Samin K.; COHEN, David J.; ANGIOLILLO, Dominick J.; BRIGUORI, Carlo; CHA, Jin Y.; COLLIER, Timothy; DANGAS, George; DUDEK, Dariusz. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 381, n. 21, p. 2032-2042, 21 Nov. 2019
7. NICOLAU, José Carlos; FEITOSA, Gilson Soares; PETRIZ, João Luiz; FURTADO, Remo Holanda de Mendonça; PRÉCOMA, Dalton Bertolim; LEMKE, Walmor; LOPES, Renato Delascio; TIMERMAN, Ari; MARIN, José A.; BEZERRA, Luiz. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST – 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 117, n. 1, p. 181-264, jul. 2021
8. PIEGAS, Ls; A TIMERMAN; FEITOSA, Gs; NICOLAU, Jc; MATTOS, Lap; ANDRADE, Md; A AVEZUM; A FELDMAN; CARVALHO, Acc de; SOUSA, Acs. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do

- infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 105, n. 2, p. 1-105, ago. 2015
9. SERRANO JÚNIOR, Carlos V.; SOEIRO, Alexandre de M.; LEAL, Tatiana C. A. Torres; GODOY, Lucas C.; BISELLI, Bruno; HATA, Luiz Akira; MARTINS, Eduardo B.; ABUD-MANTA, Isabela C. K.; TAVARES, Caio A. M.; CARDOZO, Francisco Akira Malta. Statement on Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Cardiology - 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 113, n. 1, p. 111-134, 2019
10. VALGIMIGLI, Marco; FRIGOLI, Enrico; HEG, Dik; TIJSSEN, Jan; JÜNI, Peter; VRANCKX, Pascal; OZAKI, Yukio; MORICE, Marie-Claude; CHEVALIER, Bernard; ONUMA, Yoshinobu. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 385, n. 18, p. 1643-1655, 28 out. 2021

MANEJO TERAPÊUTICO DA MIGRÂNEA

Thais de Brito Rocha, Isabella Araújo Duarte, Ítalo Criszóstomo Lima

INTRODUÇÃO

A migrânea, também conhecida como enxaqueca, é um distúrbio cerebral, genético e hereditário, comumente associado com dor de cabeça e uma miríade de outros sintomas neurológicos [4]. Sabe-se que, há mais de 100 anos, a enxaqueca pode associar-se com sintomas não dolorosos, como, principalmente, a aura: um distúrbio neurológico reversível, que pode acompanhar a crise de enxaqueca [5]. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), essa patologia é a segunda maior causa de incapacidade e a 3ª condição médica mais prevalente no mundo [1].

A enxaqueca possui as seguintes características: dor unilateral em 2/3 das crises, pulsátil, de intensidade moderada a forte, que pode ser agravada com atividade física e de duração de 04 - 72 horas [7]. Os sintomas mais comuns são náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia [7]. O diagnóstico é feito de acordo com o quadro clínico e história familiar do paciente. Não há um exame específico a ser solicitado.

O tratamento da enxaqueca é feito com base em duas estratégias: o controle das crises agudas, em que são utilizados analgésicos, anti-inflamatórios não-hormonais (AINH), triptanos e antieméticos, e a terapia preventiva, que pode ser feita diariamente com betabloqueadores, antiepilépticos, triptanos e antidepressivos, no intuito de reduzir a frequência, a gravidade e a duração dos ataques. Nos últimos anos, tem-se destacado o desenvolvimento de novos tratamentos, como o Lasmiditan, um agonista no receptor 5-HT_{1F} mais seletivo e com menos efeito colateral em pacientes com doença coronariana [6] e o Gepants, que são anticorpos monoclonais usados, também, para crise aguda e com poucos efeitos colaterais em paciente com alto risco coronariano [3].

CASO CLÍNICO

L.A.S, sexo feminino, 26 anos, professora. Paciente possui queixa de cefaleia há 5 meses, no início, de caráter pulsátil, localização unilateral, geralmente acompanhada de náuseas, vômitos e fonofobia. Refere que em repouso e silêncio melhora a dor, mas, em alguns episódios, a cefaleia persiste. Relatou uso de anti-inflamatório não hormonal, que teve efeito no início das crises. Entretanto, a dor tem se tornado diária e refratária ao uso do anti-inflamatório, o que causou um afastamento no trabalho por incapacidade. Nega aura, disfasia, diplopia ou alterações sensitivas. Nega uso de medicamentos e anticoncepcional. Nega consumo de álcool, substâncias ilícitas ou tabagismo. Possui história familiar

materna forte de cefaleia do tipo migrânea.

Ao exame físico: Estado geral bom, afebril, acianótica, anictérica, pressão arterial de 120 X 65 mmHg, frequência cardíaca de 62 bpm, frequência respiratória de 14 irpm.

Exame neurológico: Lúcida, orientada no tempo e espaço, facilidade para comunicar-se, sinais de irritação meníngea e exame dos nervos cranianos sem alterações.

DISCUSSÃO

Enxaqueca é uma patologia mais prevalente que diabetes e asma, em conjunto. A diversa quantidade de sintomas que podem ocorrer nas crises migranosas refletem a complexa fisiopatologia, com envolvimento de múltiplas redes neurais e regiões anatômicas do cérebro. Os avanços no entendimento são fundamentais na compreensão da migrânea e têm levado a novas terapêuticas, mais específicas e eficazes para a doença. O tratamento da enxaqueca pode ser baseado na intenção de cessar uma crise aguda ou evitar que novas crises aconteçam, como a profilaxia.

Na crise aguda, existem dois tipos de estratégias utilizadas: estratificada e escalonada (em etapas). A escolha é feita com base na gravidade do ataque e dos fatores de risco do paciente em questão. O tratamento estratificado, em geral, é preferível ao feito por etapas, e pode ser otimizado, caso o paciente consiga referir as características da dor e o medicamento que melhor responde a esta. Além disso, esse tipo de conduta reduz o tempo da crise, diminui os custos do tratamento em um ano e o tempo de incapacidade [7]. Entretanto, a terapia escalonada possui o sinergismo medicamentoso, em que os efeitos da droga são alterados pela presença de outra no mesmo sítio de ação, o que pode potencializar a resposta do paciente ao tratamento. Esse tipo de manejo é eficaz quando o paciente toma um anti-inflamatório antes que a enxaqueca atinja seu pico e, em seguida, faz uso de um Triptano ou Dihidroergotamina (DHE).

Em ataques leves, recomenda-se acetaminofeno, aspirina e AINH. Nas crises de enxaqueca moderadas a graves, usam-se triptanos ou DHE, aqueles preferivelmente escolhidos, em razão da maior disponibilidade em formas de dose, melhor eficácia e melhor perfil de efeito adverso. Nos casos em que a dor atinge a intensidade máxima, com início rápido, acompanhada de náuseas e vômitos, recomenda-se DHE nasal e injetável ou Triptano intranasal e subcutâneo [7].

Ainda sobre o manejo terapêutico das crises agudas, um novo medicamento, o Lasmiditan, tem-se destacado por sua ação antagonista no receptor 5-HT_{1F}, que, diferente da classe dos triptanos, não afeta o receptor 5-HT_{1B}, o qual é responsável pela mediação da vasoconstrição. Dessa forma, essa droga

emergente não é contraindicada em pacientes com doença arterial coronariana, hipertensão descontrolada e angina de Prinzmetal. Além disso, outra classe terapêutica, conhecida como Gepants, tem demonstrado eficácia no sentido de não causar vasoconstrição, pois são anticorpos monoclonais desenvolvidos para agir na proteína ou no receptor que transmite os sinais de dor [3].

Tabela 1 - Lista de Medicamentos

Medicamento	Classe terapêutica	Posologia
Paracetamol	AINEs	1000 mg VO
Almotriptano	Triptanos	12.5 mg VO
AAS	AINEs	500 mg VO
Butorfanol	AINEs	1 mg spray nasal
Diclofenaco	AINEs	50-100 mg VO
DHE	Antivertiginosos	2 mg spray nasal
Ibuprofeno	AINEs	200-400 mg VO
Naproxeno	AINEs	500-550 mg VO
Naratriptano	Triptanos	1- 2.5 mg VO
Sumatriptano	Triptanos	25-50-100 mg VO

ROCHA, T.B, DUARTE, I.A, LIMA, I.C, 2022.

Legenda: AINE: Anti-inflamatório não esteroidal; AAS: Ácido Acetilsalicílico; DHE: Diidroergotamina

A terapia preventiva inclui mudanças de estilo de vida, identificação do gatilho de ataque de enxaqueca, evitar fatores de risco e, quando indicado, medicamentos, neuroestimulação e terapias comportamentais [8]. O objetivo dessa profilaxia é diminuir a frequência, os dias e a gravidade dos sintomas nas crises de enxaqueca, os quais podem ser acompanhados por meio do diário de dor de cabeça. Em se tratando do estilo de vida, foi visto que 150 minutos semanais (dividido entre 03 a 05 sessões) de exercício aeróbico, de intensidade moderada, devem ser considerados para prevenção da migrânea [8].

Os medicamentos mais utilizados na profilaxia, incluem propranolol, timolol, divalproato de sódio e topiramato. A terapêutica completa leva até 06 meses para ser alcançada e deve sempre ser acompanhada de seguimento médico.

Tabela 2: Lista de Medicamentos

Medicamento	Classe terapêutica	Posologia
Divalproato de sódio	Anticonvulsivantes	500-1500 mg/dia VO
Metoprolol	Betabloqueadores	50-200 mg/dia VO
Propranolol	Betabloqueadores	80-240 mg/dia VO
Timolol	Betabloqueadores	20-30 mg/dia VO
Topiramato	Anticonvulsivantes	25-100 mg/dia VO
Amitriptilina	Antidepressivos	10-150 mg/dia VO
Atenolol	Betabloqueadores	50-200 mg/dia VO
Nadolol	Betabloqueadores	40-240 mg/dia VO
Venlafaxina	Antidepressivos	37.5-150 mg/dia VO
Toxina botulínica A	Analgésicos miorelaxantes	155 unidades no total

ROCHA, T.B, DUARTE, I.A, LIMA, I.C, 2022.

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

Trata-se de um caso de cefaleia do tipo migrânea sem aura, provavelmente por uso excessivo de medicamentos, com crises diárias. Foi orientado um tratamento de prevenção medicamentosa, com prescrição de propranolol 80mg/dia, implementação de estratégias não-medicamentosas, redução do uso do anti-inflamatório e a realização de um diário de dor, para melhor avaliação da resposta terapêutica e, além de auxiliar na identificação dos gatilhos para as crises enxaquecosas.

Após 03 meses, a paciente retorna, com melhora das dores e diminuição da frequência (02 vezes na semana), após uso de propranolol. Relatou tonturas desde o início do propranolol, sem melhora nos 03 meses. Diante disso, foi suspenso o propranolol, iniciando a terapia com topiramato 25 mg/dia por 04 semanas e, posteriormente, aumentado para 50 mg, 02 vezes ao dia. Manteve uso de anti-inflamatório para as crises. Na consulta seguinte, refere ausência de cefaleia há 01 mês, sem uso de anti-inflamatório, além de boa tolerância ao topiramato. Entretanto, devido relato do desejo de engravidar, foi feita a suspensão do topiramato, por seu caráter teratogênico na gestação, e foi prescrito Venlafaxina 75 mg/dia, devido não ter efeito teratogênico, porém podendo ser usado com cautela durante a gestação.

TAKE HOME MESSAGE

- ☐ Enxaqueca é uma doença biológica, genética e hereditária
- ☐ A enxaqueca é a segunda maior causa de incapacidade no mundo

- O tratamento da crise aguda é necessário devido ao seu potencial incapacitante
- É necessário sempre identificar os pacientes que necessitam de profilaxia, no intuito de melhorar sua qualidade de vida

QUADRO RESUMO



ROCHA, T.B, DUARTE, I.A, LIMA, I.C, 2022.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOSE, Pyari; KARSAN, Nazia; GOADSBY, Peter J. The Migraine Postdrome. Continuum Journal, Minneapolis, v. 24, n. 4, p. 1023-1031, Aug. 2018
2. CHARLES, Andrew. The Migraine Aura. Continuum Journal, Minneapolis, v. 24, n. 4, p. 1009-1022, Aug. 2018
3. DIGRE, Kathleen B. What's New in the Treatment of Migraine? Journal Of Neuro-Ophthalmology, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 352-359, set. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)
4. DODICK, David W. Migraine. The Lancet, [S.L.], v. 391, n. 10127, p. 1315-1330, mar. 2018. Elsevier BV
5. KARSAN, Nazia; BOSE, Pyari; GOADSBY, Peter J. The Migraine Premonitory Phase. Continuum Journal, Minneapolis, v. 24, n. 4, p. 996-1008, Aug. 2018
6. KUCA, Bernice; SILBERSTEIN, Stephen D.; WIETECH, Linda; BERG, Paul H.; DOZIER, Gregory; LIPTON, Richard B. Lasmiditan is an effective

- acute treatment for migraine. *Neurology*, [S.L.], v. 91, n. 24, p. 2222-2232, 16 Nov. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health)
7. PETERS, Golden L. Migraine Overview and Summary of Current and Emerging Treatment Options. *The American Journal Of Managed Care*. New York, p. 23-34. Jan. 2019
 8. SCHWEDT, Todd J. Preventive Therapy of Migraine. *Continuum Journal*, Minneapolis, v. 24, n. 4, p. 1052-1065, Aug. 2018

MARCADORES SÉRICOS E O CÁLCULO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

Mayra Diógenes Braga Lima, Manuela Roque Alves, Flávio Bezerra de Araújo

INTRODUÇÃO

A determinação da função renal de um indivíduo é muitas vezes um desafio e diversos marcadores vêm sendo estudados para auxiliá-la. A estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) tem relevância clínica na determinação da função renal e no seu acompanhamento, tendo como uma de suas limitações não fornecer a causa da doença renal, quando existente [1].

A taxa de filtração glomerular representa uma medida aproximada do número de néfrons em funcionamento. É importante considerar que sua aferição sofre influência de algumas variáveis, como sexo, idade e massa corporal e sua acurácia varia com o marcador utilizado. Além disso, sua interpretação na prática clínica deve ser feita com cautela, pois alguns pacientes já com doença renal podem não ser identificados por possuírem TFG normal ou um aumento de TFG pode ter mais de um significado: indicar uma melhora da função renal assim como uma hiperfiltração de néfrons remanescentes para contrabalançar outros que perderam sua função [2].

Dessa forma, faremos um breve revisão acerca dos marcadores de função renal estudados para que possamos aprimorar o diagnóstico precoce de um paciente com disfunção renal.

CASO CLÍNICO

A.B.L, 64 anos, sexo feminino, aposentada, procurou auxílio médico referindo queixa de cefaleia e edema discreto nos tornozelos. Relata que desde 2008, frequenta, de maneira irregular, o posto de saúde do seu bairro, pois apresenta níveis elevados de glicemia e pressão arterial. Nesse mesmo ano, lhe foi prescrito Metformina e Anlodipino, porém, após 3 anos do começo do tratamento, parou de tomar os medicamentos de forma constante e passou a tomá-los somente quando media sua glicemia, que normalmente se encontrava acima de 250mg/dl. É ex-tabagista (carga tabágica 30 anos/maços). Trouxe exames laboratoriais de 2020 que evidenciaram: glicemia – 210 mg/dL (VR- 70-99 mg/dL); Hemoglobina glicada – 10,2% (VR- <5,7%); Uréia- 46mg/dL (VR- 20-50mg/dL); Creatinina- 1,2mg/dL (VR- 0,6-1,2mg/dL); Potássio-4,5mEq/L (VR- 3,5-5,5mEq/L); Relação albumina/creatinina na urina– 60 mg/g (VR- 30mg/g).

Ao exame físico, a paciente apresentava Pressão Arterial (PA): 160/90 mmHg. Peso: 79kg. Altura: 1,57m. Edema maleolar 1+/4+. Demais aspectos do exame físico sem alterações.

Nesse momento, foram solicitados novos exames e foi recomendado o retorno precoce.

DISCUSSÃO

A taxa de filtração glomerular pode ser medida ou estimada para determinar a função dos rins. Como a medição direta é complexa e demorada, sua estimativa é mais utilizada na prática. Para isso, é avaliado o clearance renal de marcadores séricos. O marcador ideal deve ser aquele cujo clearance é exclusivamente renal, não tóxico, não secretado nem absorvido pelos túbulos renais.

Diante disso, vários estudos vêm sendo desenvolvidos para avaliar os marcadores da função renal. A inulina é tida como o marcador exógeno ideal, uma vez que é inerte, não sofre metabolismo renal e é excretada apenas pelo rim. Como fatores limitantes mais importantes, temos o fato de que sua administração tem que ser feita de forma intravenosa contínua, é uma substância de difícil acesso e cara [2].

Na prática clínica, o marcador mais usado é a creatinina, um metabólito derivado da creatina advinda do tecido muscular e da ingestão de carne. É livremente filtrada pelo glomérulo, não absorvida e não metabolizada pelo rim, porém uma parte da creatinina urinária é secretada pelos túbulos renais. Diante disso, o uso da creatinina como marcador para aferição da TFG sofre variação da ingesta, da produção endógena, da secreção tubular e até mesmo do método pelo qual é analisada [1,3].

Várias fórmulas foram desenvolvidas para cálculo da TFG baseado na creatinina. Dentre elas, temos:

- Cockcroft-Gault: Essa equação concede que o clearance de creatinina seja calculado a partir da creatinina sérica apenas em pacientes que tenham a creatinina sérica estável. Essa fórmula leva em consideração duas variáveis: A idade, pois ela leva em conta que o nível de creatinina reduz com o avançar da idade. E o peso, uma vez que de acordo com ela, quanto maior o peso do indivíduo, maior seria sua creatinina sérica. No entanto, ela possui algumas limitações, devido ao fato de, atualmente, uma maior quantidade de peso, não necessariamente significa uma alta taxa de massa muscular, o que de fato elevaria os níveis de creatinina sérica, já que esta provém do tecido muscular. Além disso, ela também não está ajustada para a área de superfície corporal [1,2].

Ela deve ser calculada da seguinte maneira:

$$\text{ClCr (mL / min)} = \frac{(140 - \text{Idade}) \times \text{Peso corporal magro [kg]}}{\text{Cr [mg / dL]} \times 72}$$

Em mulheres, o resultado deve ser multiplicado por 0,85 em razão da menor quantidade de massa muscular presente no corpo feminino.

- MDRD: desenvolvida a partir do estudo MDRD que estimou a TFG de vários pacientes a partir da depuração urinária de iotalamato. A fórmula foi reescrita, agora utilizando-se valores padronizados de creatinina. Tal equação considera diferentes idades, pesos, sexos e etnias diferentes, uma vez que inicialmente ela foi derivada principalmente de indivíduos brancos, com idade média de aproximadamente 51 anos [1,2].
- CKD-EPI: Essa equação foi elaborada para indivíduos que possuem taxa de filtração glomerular pouco reduzida ou em valores normais, uma vez que as fórmulas de MDRD e de Cockcroft-Gault são pouco precisas para tais pessoas, embora ela também tenha demonstrado uma maior precisão do que a MDRD em pacientes com uma TFG mais alta. O nível de acurácia desta fórmula também sofre variação dependendo do subgrupo que foi avaliado, visto que pode haver mudanças a partir do sexo, raça, presença de diabetes, idade e níveis maiores de IMC [1,2].

Outro marcador estudado é a Cistatina C, uma proteína de baixo peso molecular, filtrada nos glomérulos e não reabsorvida, metabolizada nos túbulos renais. Acredita-se que níveis mais elevados de Cistatina C possam estar associados a massa muscular, gênero, função tireoidiana e marcadores inflamatórios (DUSSE, 2017).

Um estudo desenvolvido por Shlipak (2013) objetivou determinar se a TFG calculada com Cistatina C fortaleceria as relações entre as várias categorias de TFG e os desfechos clínicos. Os dados presentes no estudo mostraram que nos casos de corte da população em geral, a prevalência de uma TFG de menos de 60ml/min/1,73m² de área de superfície corporal foi superior nos casos em que a TFG foi baseada em Cistatina C, do que quando comparada à baseada em creatinina.

Além disso, também foi demonstrado que nas coortes da população em geral em todas as categorias das taxas de filtração glomerular, que foram baseadas na creatinina, a reclassificação para uma TFG inferior foi associada a um risco maior de morte, ou seja, quando Shlipak (2013) usava a Cistatina C como base, os participantes que haviam obtido uma TFG consideravelmente boa,

quando o cálculo era comparado com a creatinina, tiveram sua TFG reduzida, fato que conseqüentemente aumentava o risco de morte dos participantes. Quando o contrário ocorria, o risco de morte reduzia.

O presente estudo de Shlipak (2013) concluiu que o uso de Cistatina C para calcular a TFG fortaleceu as associações entre as categorias das taxas, os riscos de morte e doença renal em estágio final em diversas populações. Então, embora a Cistatina C seja livremente filtrada pelos glomérulos renais e, ao contrário da creatinina ela não é secretada pelos túbulos renais, porém é reabsorvida, algumas limitações também foram apontadas para a Cistatina C, pois há situações que podem influenciar na sua produção, como: grandes doses de glicocorticoides e disfunções tireoidianas, sendo os níveis maiores no hipertireoidismo e menores no hipotireoidismo, contudo, pelo fato dela não depender da massa muscular, não existe uma variação importante da taxa de referência entre homens e mulheres e, além disso, ela tem se mostrado melhor para avaliar a função renal de idosos e de pessoas na faixa pediátrica, uma vez que a massa muscular presente nesses seres não afeta os níveis de Cistatina C presentes no corpo, todavia, a massa muscular reduzida pode afetar nos níveis de creatinina sérica o que não traduziria uma TFG correta.

Portanto, Porto (2017) inferiu baseado em uma metanálise, que possuía 49 estudos e 4.492 indivíduos, que a Cistatina C, mesmo com algumas limitações tem se mostrado com a mesma eficácia ou até mesmo com eficácia superior a da creatinina para inferir a TFG. Por fim, ainda pôde ser inferido que a Cistatina C tem se mostrado um preditor melhor da Doença Renal Crônica (DRC) terminal e de eventos cardiovasculares nos pacientes que são diabéticos. O mesmo não pode ser inferido para a creatinina, visto que foi demonstrado que a creatinina não é capaz de determinar a DRC de forma precoce, pois quando seus níveis aumentam o rim já está bastante debilitado [4,5].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

De volta ao caso clínico, a paciente trouxe os exames solicitados: Glicemia: 210 mg/dL; Hemoglobina Glicada – 9,1% Uréia- 59 mg/dL; Creatinina- 1,3 mg/dL Sumário de urina - pH- 6,0; proteínas-++ leucócitos- 5/campo; hemácias- 3/campo; Albumina- 3,5g/dL; proteinúria – 2,2g/24 horas.

À ultrassonografia das vias urinárias: foram evidenciados rins de tamanho normal, sem litíase ou hidronefrose, com perda da diferenciação cortico-medular. Foi, então, diagnosticada com nefropatia diabética.

A partir disso, podemos perceber que mesmo com uma taxa de filtração glomerular pouco alterada, já temos sinais de nefropatia crônica, mostrando que apenas a dosagem da creatinina sérica não reflete o grau de acometimento renal

de forma fidedigna e devemos utilizar diversos parâmetros para avaliá-lo e lançar mão das novas formas de avaliação.

TAKE HOME MESSAGE

- Um bom marcador de função renal é aquele que fornece resultado fidedigno da taxa de filtração glomerular, sendo livremente filtrado, não se ligando a macromoléculas, não sendo reabsorvido pelos rins e que, não deve ser secretado pelos túbulos renais
- A creatinina sérica não é um marcador sensível para a avaliação da função renal em pacientes em estágio inicial da Doença Renal
- Outros marcadores séricos estão sendo estudados para tornar mais fidedigna a estimativa da taxa de filtração glomerular

QUADRO RESUMO

TFG	É o produto da taxa média de filtração de cada néfron, multiplicada pelo número de néfrons em ambos os rins. Valor normal da TFG é de +/- 120 mL/min/1,73m ² para mulheres e de 130mL/min/1.73m ² , porém ela varia de acordo com gênero, idade, tamanho corporal, dieta, atividade física. Redução da TFG pode ser consequência da diminuição do número de néfrons ou da queda da taxa por néfron, dessa forma, antes de acontecer a diminuição da taxa, é provável que já se tenha um dano renal considerável.
Marcadores de Filtração	<ul style="list-style-type: none"> • Mais utilizado: Creatinina • Marcador exógeno ideal: Inulina • Em estudo: Cistatina C
Fórmulas para cálculo da TFG	<ul style="list-style-type: none"> • MDRD • CKD-EPI • Cockcroft-Gault

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DUSSE, L. M. S. et al. Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 1, p. 41-51, 2017
2. INKER, L.A, PERRONE, R.D. Assessment of kidney function. **UpToDate**. Fortaleza, out 2021. Disponível em <<https://www.uptodate.com>>. Acesso em 15/02/2022
3. KIRSZTAJN, G. M. Avaliação de função renal. **J. Bras. Nefrol.**, v. 31, n. 1 suppl. 1, p. 14-20, 2009
4. MURISSI, M. et al. Detecção precoce da nefropatia diabética; **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**; V. 52 N. 3; 2008. PORTO, J. R. et al. Avaliação da função renal na doença renal crônica.

RBAC, v. 49, n. 1, p. 26-35, 2017

5. SCHÖTTKER, B; et al. Clinical utility of creatinine- and cystatin C- based definition of renal function for risk prediction of primary cardiovascular events in patients with diabetes. **Diabetes Care**; 35: 879-886, 2012
6. SHLIPAK, M. G. et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 10, p. 932-943, 2013

MÉTODOS DE IMAGEM NO MIELOMA MÚLTIPLO

Carlos Einardy Teixeira Lima Filho, João Victor Duarte, Élide Dantas Belarmino

INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica maligna progressiva e incurável caracterizada pela proliferação clonal de células plasmáticas monoclonais denominadas plasmócitos, primariamente na medula óssea (MO), as quais produzem e secretam imunoglobulina monoclonal ou fragmento desta, dita proteína monoclonal ou proteína M (PM). O tumor se destaca por representar, aproximadamente, 10% das causas hematológicas malignas e 1,7% de todas as malignidades. Possui etiologia desconhecida, apesar de estudos indicarem maior incidência em pacientes que possuem exposição à irradiação, derivados do benzeno e pesticidas. Tem maior incidência em pacientes idosos, de raça negra e do sexo masculino [2,4,5].

O MM é inicialmente estratificado como Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) quando: infiltração de < 10% de plasmócitos clonais na MO e concentração de PM < 3 g/dL no soro, na ausência de lesão de órgão. A GMSI é caracterizada por representar, rotineiramente, um período clínico assintomático passível de progressão para MM a depender das interações genéticas entre os plasmócitos clonais e o microambiente medular [2,5].

Outrora, o MM também pode ser precedido por um Plasmocitoma Solitário, termo utilizado para representar um tumor maligno raro, com ausência ou mínima infiltração da MO, caracterizado pelo acúmulo de plasmócitos clonais oriundo de uma proliferação autônoma e irreversível das células no osso ou em um tecido maciço [2,4].

O diagnóstico de MM é estabelecido a partir de uma contagem de 10% ou mais de plasmócitos clonais na MO, associado a um ou mais dos seguintes critérios: 1) presença de pelo menos 1 CRAB (C = cálcio elevado, R = disfunção renal, A = anemia e B = doença óssea); 2) evidência de um ou mais dos biomarcadores de alto risco: plasmocitose na MO $\geq 60\%$, relação de cadeias livres, envolvidas e não envolvidas > 100 e qualquer lesão focal ≥ 5 mm na ressonância magnética (RM) de coluna espinhal. O MM Assintomático, ou Latente, é definido a partir da evidência de paraproteína sérica IgG ou IgA > 30 g/L ou paraproteína monoclonal urinária > 500 mg/24h e/ou plasmocitose clonal na MO > 10% e < 60%; associado à ausência de biomarcadores de alto risco ou Amiloidose [2,4,5].

Ao longo dos anos, a recomendação de novas propostas terapêuticas do MM, oriundas do surgimento de novas drogas inovadoras ao tratamento no mercado, permitiram que houvesse um crescimento importante da sobrevida livre de progressão, melhorando a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes diagnosticados. No mesmo âmbito, o transplante de medula óssea continua

sendo descrito como a melhor opção terapêutica para os elegíveis. No entanto, de uma forma geral, faz-se necessário instituir recomendações do ponto de vista de diagnóstico de imagem no MM. Com o pressuposto, o capítulo deste livro busca levar ao leitor um maior entendimento do manejo inicial a partir de uma suspeita de mieloma e sobre o uso dos métodos de imagem disponíveis [4,5].

CASO CLÍNICO

Paciente, masculino, 65 anos, agricultor, com histórico de astenia, fadiga e dorsalgia forte com piora progressiva há 06 meses, que não melhorava com uso de analgésicos evoluindo com mudança da postura ficando encurvada e limitada funcionalmente cada vez mais. Além disso, se queixava de episódios de tontura com a mudança de decúbito e hiporexia leve com perda de peso (3 kg em 4 meses). Procurou atendimento na APS, onde foi realizado exames e identificado alteração da função renal associado a anemia de causa indeterminada, além disso, foi identificada a presença de hipercalcemia. Foi encaminhado ao hospital, para investigação de quadro atual.

Como história patológica pregressa, o paciente com obesidade mórbida, diabético com mal controle glicêmico, hipertenso. Refere anemia crônica e quadro de dispneia aos grandes esforços há 4 anos. Nega alterações visuais.

Medicações em uso: Losartana 50 mg/dia e Gliclazida 60 mg/dia.

Ao exame, o paciente encontrava-se hipocorado 2+/4+ e emagrecido. Palpação da coluna toracolombar evidenciava dor a palpação de coluna lombar, sinal de Giordano negativo, sem sinais de radiculopatia.

Após avaliação do quadro, foi solicitada investigação inicial para Mieloma Múltiplo.

Quadro 1: Exames Solicitados em investigação inicial

- Cálcio sérico total (e albumina) e cálcio iônico
- Ureia e creatinina
- Hemograma
- Inventário ósseo
- Dosagem de beta 2 microglobulina e albumina
- Pesquisa de proteína monoclonal
- Eletroforese de proteínas séricas
- Imunofixação sérica e urinária
- Eletroforese de proteínas com concentração (urina de 24h) e imunofixação
- Dosagem sérica das imunoglobulinas (IgA, IgD, IgM, IgG e IgE)
- Dosagem de cadeias leves livres monoclonais séricas

DISCUSSÃO

Utilização dos métodos de imagem no mieloma múltiplo

Com o avanço dos tratamentos recentes para mieloma múltiplo, houve um

aumento da necessidade de melhoria dos métodos diagnósticos da doença, para se obter um diagnóstico mais preciso, com a maior brevidade possível. Devido a isso, além de levantar a hipótese com a suspeita clínica, a avaliação do hemograma, eletroforese e imunofixação de proteínas, a dosagem de cadeias leves e o mielograma são de suma importância para o diagnóstico de mieloma [2,5].

Além disso, muitos estudos sobre a utilização de métodos de imagem para detecção de lesões medulares e ósseas em decorrência do mieloma múltiplo têm sido realizados. Tradicionalmente, utilizava-se a radiografia de vários ossos, incluindo ossos longos, crânio, coluna para detecção de lesões líticas secundárias ao MM; porém, atualmente, pode-se lançar mão de outros métodos de imagem como TC de corpo inteiro, PET TC e ressonância magnética, estas com maior sensibilidade tanto para o diagnóstico quanto para a detecção de lesões residuais mínimas, as quais são de suma importância para planejamento de tratamento e prognóstico [2,5].

Um dos principais estudos realizados sobre o assunto, sobre a utilização da tomografia de corpo inteiro de baixa dosagem em comparação com a utilização da pesquisa esquelética convencional, também chamada de inventário ósseo, deu origem às diretrizes sobre o uso de diferentes métodos de imagem em diferentes estágios da doença publicadas pelo grupo de trabalho internacional de mieloma, a qual será citada em mais detalhes posteriormente neste capítulo [2].

Inventário Ósseo Convencional

O inventário ósseo convencional tem sido utilizado, tradicionalmente, na avaliação da presença de lesões pelo mieloma. Apesar das suas limitações, esse método tem como principal benefício a ampla disponibilidade e baixo custo em relação aos demais exames, sendo este ainda bastante útil em países subdesenvolvidos onde métodos de imagem mais sofisticados não são amplamente disponíveis. Esse método, porém, apresenta limitações em relação à sensibilidade, pois para que a radiografia convencional consiga detectar a lesão osteolítica, é necessário uma perda de 50-75% do tecido ósseo [2].

No inventário ósseo, são realizadas radiografias simples de ossos como úmero, fêmur, coluna cervical, torácica e lombar, pelve e crânio; além de áreas sintomáticas. Os achados podem variar de osteopenia, lesões líticas ou fraturas patológicas [2,4,5].

Tomografia de Corpo Inteiro

A Tomografia Computadorizada (TC) de corpo inteiro, isolada ou em combinação com PET, quando comparada com o inventário tradicional, mostrou-se ser superior em relação a sensibilidade. O grupo (IMWG) fez um estudo comparando os dois métodos através de um estudo com 212 pacientes com doença de células

plasmáticas monoclonais e identificou que, aproximadamente, 25% dos pacientes que tiveram resultados negativos no inventário ósseo convencional, tiveram lesões identificadas na TC de corpo inteiro, sobretudo nas lesões topografadas em ossos da pelve e coluna, uma vez que não houve diferença estatisticamente significativa em lesões em ossos longos. Estudos semelhantes, com menor número de participantes, corroboram com esses achados, sugerindo um ganho de sensibilidade de 50% a aproximadamente 75% para lesões osteolíticas. Além disso, a TC de corpo inteiro mostra-se superior em relação a possibilidade de poder identificar até mesmo lesões extra esqueléticas, mesmo que com limitações, sem falar na possibilidade de identificar presença de manifestações nodulares ou difusas do mieloma, tendo correlações com prognóstico e resposta ao tratamento [2,5].

Ademais, TC de corpo inteiro pode trazer na investigação dos pacientes com mieloma, seria a possibilidade de guiar mielograma e biópsias de medula óssea, muitas vezes necessárias para o diagnóstico, além de identificar lesões em partes moles (Plasmocitomas). Os exames normalmente são retirados aleatoriamente da crista ilíaca ou do esterno. Estudos compararam biópsias guiadas e aleatórias e identificaram que realizar a biópsia guiada aumenta significativamente a chance de a biópsia representar a realidade [2,3,4].

Tradicionalmente, a realização de uma tomografia emite quantidades bem maiores de radiação quando comparados à radiografias, podendo-se questionar se esse poderia ser um fator negativo do uso da TC. Porém, o mesmo estudo realizado pelo IMWG comparou ainda a quantidade de radiação emitida para realização do teste e identificou que mesmo com baixíssimas doses (3,2 - 4,8 mSV) foram suficientes para identificar as lesões [1,2].

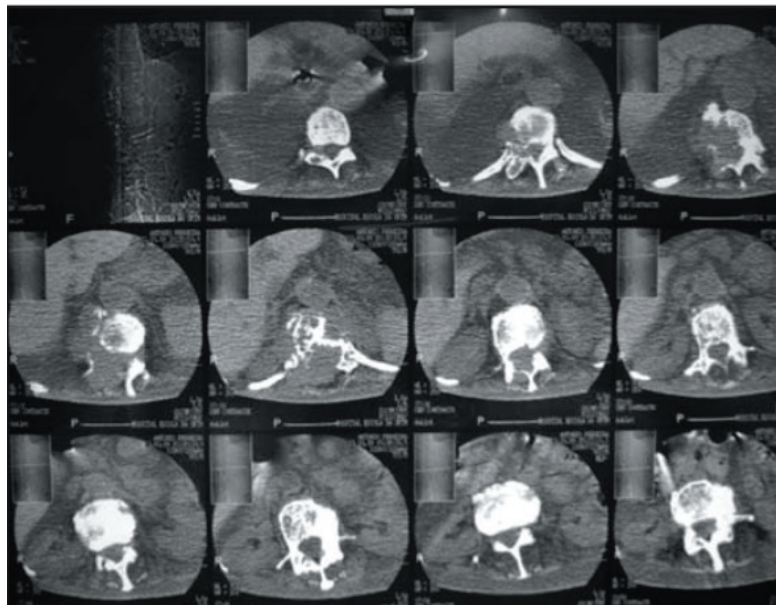


Figura 3 - Tomografia computadorizada de coluna torácica evidenciando lesões osteolíticas de limites mal definidos.

Fonte: Retirado de Ataíde MS, Bedolo R, Marques EGSC e col. 2011. Mieloma Múltiplo. Relato de caso.

Ressonância Magnética

A Ressonância Magnética (RM) pode ser usada como método complementar a TC de corpo inteiro, uma vez que essa se mostra superior na detecção de lesões difusas de Mieloma, enquanto a TC se mostra superior na avaliação de viabilidade em lesões locais. Além disso, a ressonância reduz a possibilidade de encontrarmos resultados falsos positivos. A RM, porém, não está amplamente disponível, tendo seu uso mais restrito a serviços terciários, não sendo portanto indicado para todos os cenários. Porém aqueles serviços que o possuem, podem utilizá-lo como método complementar a TC, sobretudo naqueles não totalmente elucidados [1,2,5].

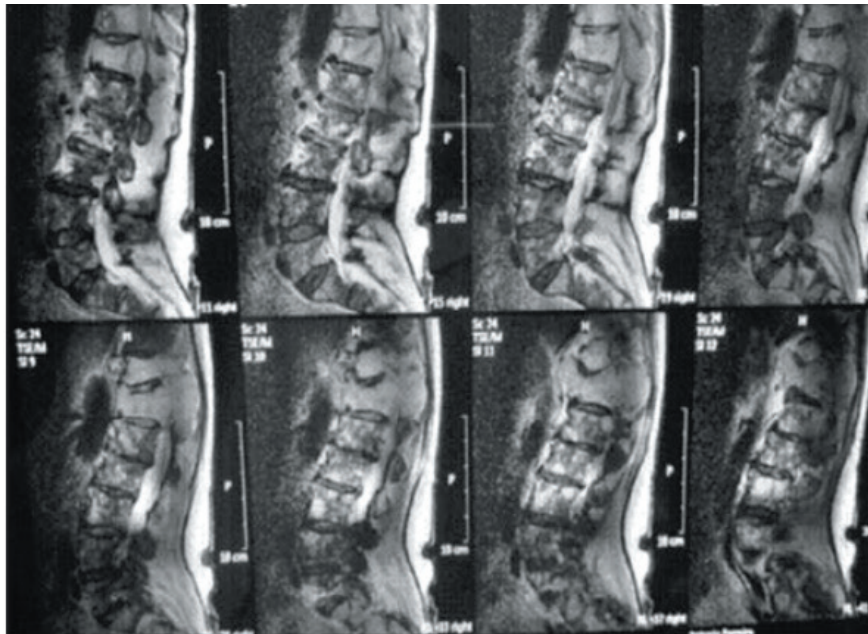


Figura 5 - Ressonância nuclear magnética mostrando massa para-

Fonte: Retirado de Ataíde MS, Bedolo R, Marques EGSC e col. 2011. Mieloma Múltiplo. Relato de caso.

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

Os resultado (exames alterados) foram: hemograma evidenciado anemia importante (Hb: 6.5 g/dl), normocítica e normocrômica, com anisocitose. Cálcio Total Sérico 10,5 mg/dl. Albumina 2.8 g/dL. Beta 2 Microglobulina 3,8 mg/L. Cálcio Iônico 1.27 mmol/L. Ureia 92.2 mg/dl. Creatinina 3.6 mg/dL.

Pesquisa de proteína monoclonal: Eletroforese de proteínas séricas evidenciado diminuição de proteínas totais (5,7 g/dl) associado a uma importante elevação de gama globulinas (30.4%); Imunofixação sérica e urinária de proteínas: confirmado a presença de proteína M produzida por IgG.

Inventário ósseo: sem alterações.

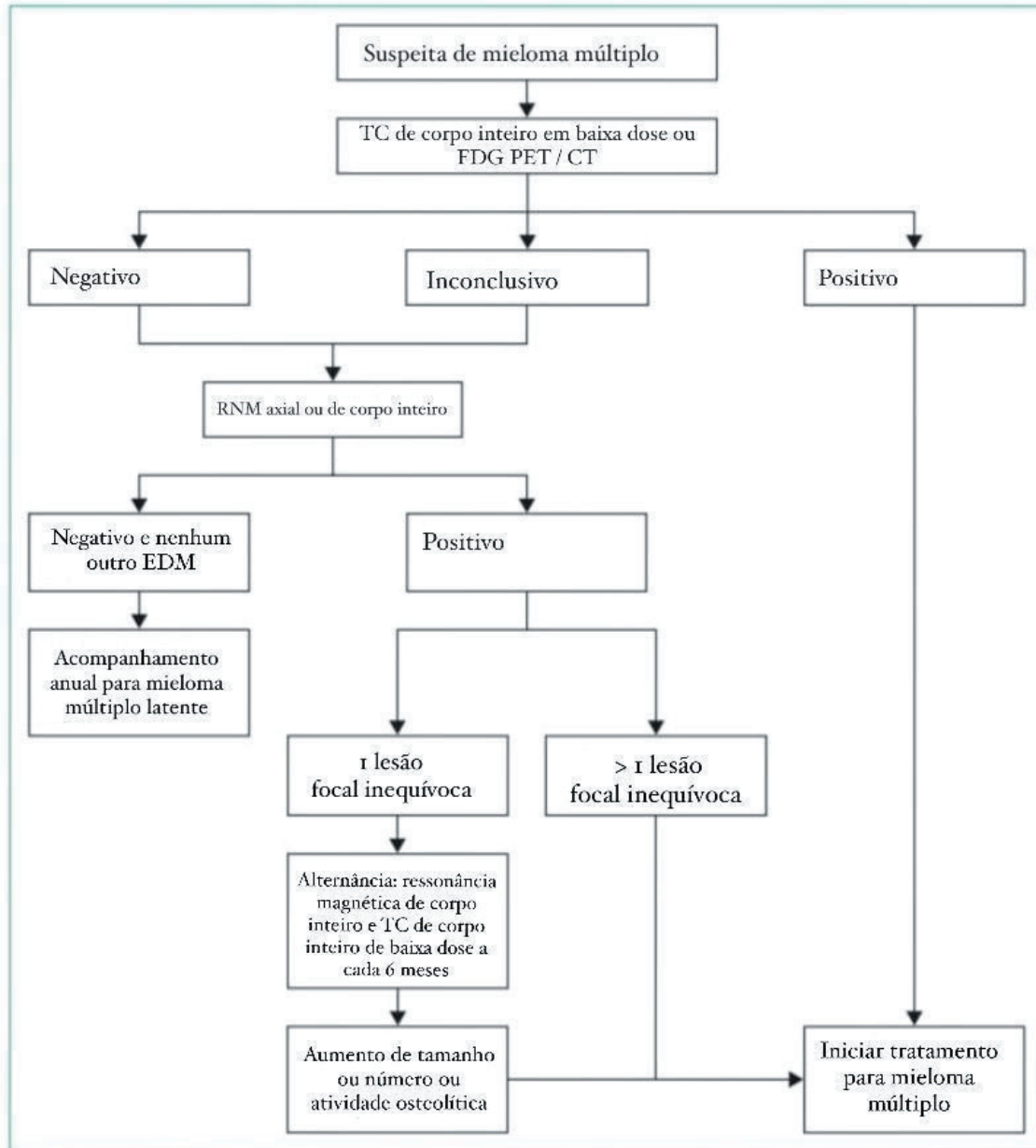
Devido à suspeita de mieloma múltiplo e ausência de lesões ósseas ao inventário ósseo convencional, foi optado por seguir estudo com tomografia

computadorizada de baixa dosagem a qual evidenciou presença de lesões osteolíticas em coluna lombar e fêmur direito.

Foi então realizado um mielograma que evidenciou a presença de 12% de plasmócitos, confirmando o diagnóstico de Mieloma múltiplo, sendo a paciente encaminhada para o serviço de hematologia para dar início ao tratamento. Paciente elegível para Transplante de Medula Óssea; foi optado por iniciar ciclo de quimioterapia com Bortezomibe, além de lenalidomida e dexametasona com intuito de diminuir carga tumoral (resposta parcial muito boa), com uma redução de pelo menos 90% da paraproteína inicial.

TAKE HOME MESSAGE

- O paciente com Mieloma Múltiplo, usualmente, procura assistência médica quando possui uma dor de costas de curso crônico que se destaca por ser incapacitante ou quando possui uma história importante de fraturas, visto que as alterações da série hematológica vermelha e da função renal tem um curso mais silencioso e arrastado
- O inventário ósseo, também chamado de radiografia de vários ossos, é um método que possui uma sensibilidade limitada quando comparado aos métodos de diagnóstico por imagem atuais. Apesar disso, possui um papel importante no que tange a auxiliar na investigação inicial em países subdesenvolvidos ou unidades de saúde precárias
- A TC de corpo inteiro se destaca por ter uma alta sensibilidade para identificar lesões osteolíticas, considerando que, quando feita em baixas doses de irradiação, o nível de exposição consegue ser próximo ao limiar do inventário ósseo
- A RM de corpo inteiro, associada a TC de corpo inteiro, é uma abordagem importante por possuir sensibilidade alta para identificar lesões difusas do mieloma e por não emitir radiação adicional. Porém, é um equipamento de alto custo e conseqüentemente de baixa disponibilidade

QUADRO RESUMO**Quadro 1:** Fluxograma de seguimento com métodos de imagem na suspeita clínica de mieloma múltiplo

Adaptado de: Hillengass, JENS; International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders; Lancet Oncol 2019

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ATAÍDE, MS et al; Mieloma Múltiplo. Relato de caso; Rev Bras Clin Med. São Paulo, 2011 nov-dez;9(6):459-62
2. HILLEGASS JENS, et al; International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders; Lancet Oncol 2019; 20: e302–12
3. HUNGRIA VTM, et al. Mieloma Múltiplo. Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular, Oct 30, 2013

4. MILANI LZ, FERNANDES MS. Abordagem inicial ao paciente com suspeita de mieloma múltiplo. *Acta médica*, 2018; 39 (2): 29-36
5. RAJKUMAR SV, et al. Multiple myeloma: Overview of management. This topic last updated: Feb 27, 2019

MIELOMA MÚLTIPLO

Viviane Maria Sydrião Peixoto, Johnny do Nascimento Brito, Mário Vilâny Gomes Bonfim Oliveira.

INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) constitui a principal neoplasia plasmocitária, sendo resultado de uma proliferação descontrolada de plasmócitos na medula óssea, acarretando aumento na produção de imunoglobulinas, com a consequente detecção de um pico monoclonal (proteína M) na eletroforese de proteínas séricas [1].

No mundo, constitui uma doença de adultos mais velhos, apresentando maior incidência no sexo masculino e em negros. Suas principais manifestações clínicas são decorrentes do excesso de plasmócitos na medula e de fatores por eles produzidos, sendo elas: lombalgia com lesões esqueléticas, alterações neurológicas e renais, anemia, maior predisposição a infecções e hipercalcemia [1].

O diagnóstico precoce dos pacientes com mieloma múltiplo tem consequência direta na redução de complicações que impactam a qualidade de vida e o prognóstico desses pacientes [2].

CASO CLÍNICO

Um homem de 61 anos, negro, casado, comparece ao posto de saúde com queixa de lombalgia há cerca de 7 meses, que piora com movimentação, não apresentando irradiação. Refere que tem perdido peso, mesmo sem alteração na ingesta e que não está fazendo exercícios físicos, pois ultimamente tem apresentado fadiga constante e dispneia aos grandes esforços. Nega outras queixas, tais como: febre, tosse, ortopneia e dispneia paroxística noturna.

Havia procurado um ortopedista em clínica popular, que solicitou radiografia de coluna lombar com o seguinte achado: presença de lesões líticas, principalmente em L3-L4, poupando pedículos vertebrais.

Ao exame físico, apresentou-se hipocorado, anictérico e acianótico. Sinais vitais estáveis.

Laboratorialmente, apresentava anemia normocítica e normocrômica (Hb 8,9 g/dl); leucócitos 9.200/mm³, plaquetas 180.000/mm³, creatinina 2,5 mg/dl e ureia 60 mg/dl.

EPIDEMIOLOGIA

Os parentes de primeiro grau dos pacientes com Mieloma Múltiplo têm 3,7 vezes mais chances de desenvolverem a doença [3]. Estudos demonstram uma

leve prevalência no sexo masculino (aproximadamente 1,4:1) e na etnia negra [1].

A incidência do Mieloma Múltiplo (MM) representa 1% de todos os cânceres, sendo também responsável por cerca de 1% das mortes oncológicas nos países ocidentais, entretanto, é muito raro em pacientes com menos de 40 anos. Destaca-se, também, por ocupar a 2ª posição no *ranking* das doenças onco-hematológicas no mundo [4].

Há por volta de 30.000 pessoas no Brasil em tratamento para o MM de acordo com os dados da Fundação Internacional de Mieloma Múltiplo. Apesar da importância prognóstica de um diagnóstico precoce, a maioria dos pacientes, no Brasil, recebe o diagnóstico de MM tardiamente, apresentando-se com a doença em estágio avançado [4]. Com isso, sabe-se que apenas 15% dos pacientes atingem a sobrevida equiparada à população geral, mesmo com as melhorias implementadas nos últimos anos [5].

PATOGÊNESE

As Gamopatias Monoclonais ocorrem quando há proliferação de plasmócitos, que secretam proteínas monoclonais, imunoglobulinas, e seus fragmentos, que são chamados de proteína M. Mutações genéticas são responsáveis por causar elevada concentração plasmocitária na medula óssea, aumentando, então, a concentração plasmática de imunoglobulinas, proporcionando disfunções orgânicas. Atualmente, são conhecidas algumas alterações cromossômicas que estão envolvidas no processo, evidenciadas na citogenética da medula óssea, com detecção de t (4;14), t (14;16), t (14;20), mutações do cromossomo 1 – del (1p32), del (1p22) e +1q21 e del (17p) [7].

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI), período inicial da proliferação monoclonal de plasmócitos, é assintomática, sendo identificada por um pico monoclonal na eletroforese de proteínas. Em contrapartida, os pacientes com MM são sintomáticos em sua maioria. Assim, relata-se a anemia normocítica e normocrômica como uma das complicações mais frequentes nesses indivíduos, com prevalência em 60 a 70% dos casos [1].

Outrossim, dores ósseas estão presentes em diversos casos, bem localizada em ossos longos, costelas e crânio, podendo estar acompanhadas por osteopenia, lesões líticas, fraturas patológicas – identificadas por radiografia – e hipercalcemia por motivo de reabsorção óssea. Além disso, anorexia, fadiga, perda de peso e astenia são sintomas correntes [1,3].

Nos casos mais sintomáticos, as infecções de repetição aparecem

como importante causa de mortalidade, o que ocorre pela falta de produção de imunoglobulinas normais e leucopenia, proporcionando casos de sepse [1].

Sabe-se, também, que os produtos secretados pelos plasmócitos são tóxicos aos rins, pois o excesso de cadeias leves monoclonais excede a capacidade de reabsorção pelos túbulos proximais, havendo a possibilidade de desenvolvimento de Síndrome Nefrótica, Síndrome de Fanconi e Insuficiência Renal [3]. Por sua vez, essa última incide em até 50% dos pacientes ao diagnóstico, acompanhada de creatinina sérica > 2 mg/dl. Por fim, manifestações neurológicas, síndrome de hiperviscosidade e complicações hemorrágicas e tromboembólicas também podem ser identificadas [1].

DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico do mieloma, são necessários os seguintes achados:

1. Plasmocitose medular $\geq 10\%$ e/ou presença de Plasmocitoma confirmado por biópsia
2. Um ou mais eventos definidores de mieloma (ver tabela I) [6].

Tabela I - Eventos definidores de Mieloma:

Plasmocitose medular $\geq 60\%$
Dosagem de cadeias leves livres no soro com relação cadeias “envolvidas” / “não envolvidas” ≥ 100
Presença de ≥ 2 lesões focais na Ressonância Magnética (>5 mm)
Hipercalemia (>2,75 mmol/L ou >0,25 mmol/L acima do limite superior da normalidade)
Insuficiência renal
Anemia
1 ou mais lesões ósseas líticas na Radiografia, TC ou PET-CT (>5 mm)

Fonte: SIVE, Jonathan et al. British Journal of Haematology, 2021. (Adaptada)

Aqueles pacientes que não apresentarem critérios clínicos/laboratoriais, porém, com presença de plasmocitose medular entre 10-60% associada a componente M sérico > 3 g/dl e/ou urinário, são considerados portadores de “Mieloma Indolente” ou “*Smouldering Myeloma*”. Enquanto aqueles pacientes que apresentarem a Plasmocitose Medular > 10%, com presença de lesões em órgãos-alvo, mas na ausência de componente M sérico ou urinário, são considerados portadores de “Mieloma Não Secretor” [8].

ESTADIAMENTO

O *International Staging System* (ISS) define 3 categorias de prognóstico do Mieloma Múltiplo, tendo por base a Beta-2-microglobulina (Tabela II). Apesar de o ISS fornecer uma boa estratificação de risco, existem outros fatores prognósticos que devem ser levados em consideração, como o índice de proliferação de

plasmócitos e alterações citogenéticas [9].

Tabela II – International Staging System (ISS) – Mieloma Múltiplo	
Estágio	Critério
I	Beta-2-Microglobulina < 3,5mg/dl e Albumina ≥ 3,5 mg/dl
II	Pacientes que não se encaixam nos critérios I ou III
III	Beta-2-Microglobulina ≥ 5,5mg/dl

Fonte: SIVE, Jonathan et al. British Journal of Haematology, 2021. (Adaptada)

TRATAMENTO

Na maioria dos casos, o Mieloma Múltiplo é uma neoplasia incurável. Todavia, quando passível de ser instituído, o tratamento não apenas melhora a qualidade de vida, como também aumenta a sobrevida dos doentes. Constitui esquema de Quimioterapia, a qual combina no mínimo três categorias de fármacos: imunomoduladores (Talidomida / Lenalidomida), corticoides (dexametasona) e Inibidores de Proteassoma (Bortezomib) [6,10].

O transplante de medula óssea é uma opção para aqueles pacientes com menos de 76 anos. Constitui um transplante autólogo para aqueles pacientes que obtiveram boa resposta à quimioterapia, objetivando a consolidação da resposta terapêutica [6].

A radioterapia mostra-se uma alternativa para aqueles pacientes com lesões ósseas dolorosas ou fraturas patológicas, sendo uma opção paliativa [6].

FECHAMENTO CASO CLÍNICO

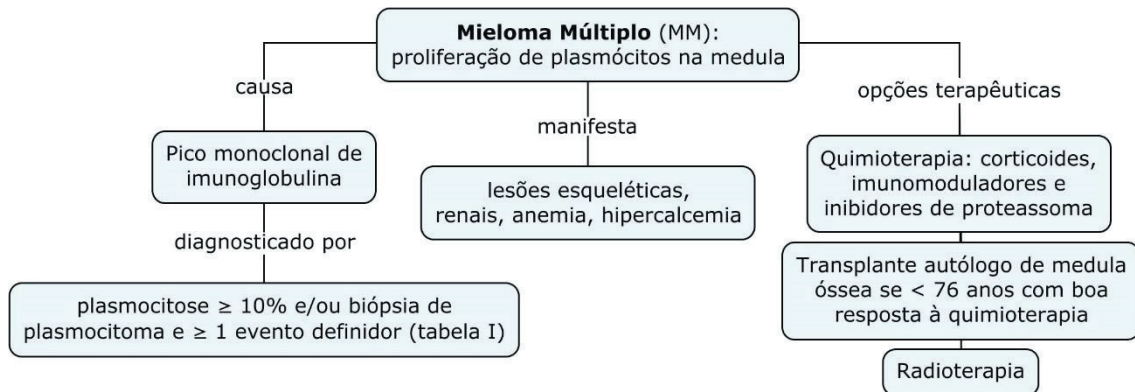
O paciente realizou dosagem de beta-2-microglobulina, com valor de 2,5 mg/dl, sendo considerada normal. Realizou ainda eletroforese de proteínas séricas, a qual revelou hiperglobulinemia às custas de um pico monoclonal na fração beta. Por fim, realizou mielograma, o qual evidenciou presença de 18% de plasmócitos na medula óssea. Após confirmado o diagnóstico de Mieloma Múltiplo, o paciente foi encaminhado a um centro de referência, sendo iniciado tratamento quimioterápico, não estando disponível transplante de medula naquele momento. Após cerca de 06 meses, o paciente terminou os ciclos de quimioterapia, tendo apresentado boa tolerância, apesar de eventuais queixas de náuseas e vômitos. A remissão clínica foi alcançada ao final dos ciclos, a qual tem se mantido até a presente data, totalizando 04 anos sem manifestações da doença.

TAKE HOME MESSAGE

Dessa forma, pode-se inferir que o Mieloma Múltiplo é uma neoplasia plasmocitária, que acomete principalmente idosos e negros. Na sua suspeita,

os pacientes devem ser submetidos a biópsia ou aspirado de medula óssea. O tratamento deve ser instituído sempre que possível, pois acarreta melhora da qualidade de vida e aumento de sobrevida para os doentes.

QUADRO RESUMO



Fonte: PEIXOTO, Viviane Maria Sydrião et al, 2022

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- DIAS, Alessandra Gomes et al. Caracterização dos sinais e sintomas clínicos do mieloma múltiplo e os atuais métodos de diagnóstico laboratorial. **Revista Uningá Review**, v. 21, n. 1, 2015
- DIMOPOULOS, Meletios A. et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 32, n. 3, p. 309-322, 2021
- HUNGRIA, Vania Tietsche de Moraes et al. Serum free light chain assays not total light chain assays are the standard of care to assess Monoclonal Gammopathies. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 38, p. 37-43, 2016
- MILANI, Lucas Zanetti; FERNANDES, Mário Sérgio. Abordagem inicial ao paciente com suspeita de mieloma múltiplo. **Acta médica**, v. 39, n. 2, p. 30, 2018
- PALUMBO, Antonio et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. **Journal of clinical oncology**, v. 33, n. 26, p. 2863, 2015
- PRATT, Guy et al. Time to redefine myeloma. **British journal of haematology**, v. 171, n. 1, p. 1-10, 2015
- RAJKUMAR, S. Vincent et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. **The lancet oncology**, v. 15, n. 12, p. 538-548, 2014
- SALEMA, Caroline Luzes Zito; DE CARVALHO, Claudemir. Diagnósticos, tratamentos e prognósticos do mieloma múltiplo. **Revista Ciência e**

Saúde On-line, v. 4, n. 1, 2019

9. SIVE, Jonathan et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. **British journal of haematology**, v. 193, n. 2, p. 245-268, 2021
10. YONG, Kwee et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. **British journal of haematology**, v. 175, n. 2, p. 252-264, 2016

NEFROTOXICIDADE INDUZIDA POR DROGAS

João Henrique de Souza Angelotto, Gabriel Bezerra Castaldelli, José Narciso Júnior

INTRODUÇÃO

Os rins são responsáveis pela filtração e excreção de diversas drogas no sangue. Contudo, o uso de substâncias exógenas é capaz de danificar ou atrapalhar o funcionamento normal dos diferentes compartimentos renais – vasos sanguíneos, glomérulos, túbulos e interstício [5].

A nefrotoxicidade induzida por drogas é responsável por 25% de todos os episódios de Lesão Renal aguda (LRA), atingindo a cifra de até 60% dos casos no contexto de pacientes hospitalizados e constitui-se fator de risco para progressão ao estado de Doença Renal Crônica (DRC). A maioria dessas substâncias é proveniente de prescrição médica, entretanto há um número crescente de substâncias que se encontram disponíveis para livre consumo. Estima-se que 70% dos pacientes com DRC utilizem ao menos uma droga nefrotóxica nos Estados Unidos, especialmente analgésicos [1,3,5].

Há múltiplos mecanismos para nefrotoxicidade induzida por drogas, incluindo reações dose-dependentes ou idiossincráticas. O objetivo do presente capítulo é apresentar as principais substâncias da prática clínica associadas a esses efeitos deletérios.

CASO CLÍNICO

N.I.D, 45 anos, sexo feminino, diabética e dislipidêmica. Acompanhada por nefropatia diabética (comprovada por biópsia renal há 7 anos), estágio G3b (Taxa de Filtração Glomerular Estimada pelo método CKD-EPI 43mL/min/1,73m²). Em uso de metformina 1g/dia, Enalapril 20mg/dia, atorvastatina 40mg/dia e omeprazol 40mg/dia.

Comparece ao departamento de emergência, acompanhada de sua filha, queixando-se de dispneia intensa e náuseas, iniciadas nas últimas 5 horas. A acompanhante relata que a mãe estava sem queixas cardiorrespiratórias ou urinárias na semana anterior. Fazia uso das mesmas medicações regularmente há vários anos, salvo o inibidor de bomba de prótons (IBP), o qual havia sido iniciado há 10 dias para tratamento de Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE).

Ao exame físico, paciente em estado geral ruim, sonolenta, dispneica, frequência respiratória de 30irpm e cardíaca de 124bpm, pressão arterial de 155 x 90mmHg, ausculta respiratória evidenciando crepitações bilaterais em bases pulmonares.

Ao exame laboratorial, creatinina 5,2mg/dL, ureia de 190mg/dL e potássio 5,9mEq/dL, sorologias virais não reagentes e complemento dentro dos valores

de normalidade. Paciente foi submetida a diálise de urgência por edema agudo de pulmão e encaminhada para nova biópsia renal após estabilização clínica.

DISCUSSÃO

As drogas nefrotóxicas apresentam diversos mecanismos de lesão renal: alteração hemodinâmica perfusional, glomerulopatia, reação imunomediada, lesão por cristalização, obstrução tubular, lesão inflamatória ou oxidativa túbulo-intersticial. De modo simplificado, é possível dividir os principais fatores envolvidos na lesão renal por drogas em: relacionados ao próprio fármaco, que deve ser intrinsecamente nefrotóxico; relacionados às características do paciente (idade, sexo, comorbidades, etc); e relacionados ao próprio rim, entendendo que há diferenças no metabolismo, excreção renal e na resposta imune local aos diversos fármacos. Os parágrafos subsequentes discutem como agem as principais drogas nefrotóxicas [3,5].

Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs)

Bloqueiam as cicloxigenases para reduzirem os níveis de prostaglandinas (PGs), gerando analgesia. Todavia, a queda na produção de PGs impede o relaxamento das paredes das arteríolas aferentes, levando à diminuição do fluxo sanguíneo para os glomérulos e vasculatura renal e gerando um estado de hipoperfusão. AINEs também podem causar lesão renal por meio de uma reação imunomediada conhecida como Nefrite Intersticial Aguda (NIA), a qual será discutida à frente. Esses analgésicos podem ainda se associar à síndrome nefrótica devido à Doença por Lesão Mínima (DLM), particularmente em crianças, embora adultos também possam ser acometidos [1].

Vale destacar que há agravamento da nefrotoxicidade por AINEs quando usados em conjunto com Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs) ou Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRAs). Afinal, IECAs e BRAs bloqueiam a ação da angiotensina II, promovendo vasodilatação de arteríolas eferentes e reduzindo a pressão de perfusão glomerular [1].

Por essa razão, deve-se evitar ao máximo o uso de AINEs, dando preferência aos analgésicos comuns, glicocorticóides, neuromoduladores e opiáceos. Vale lembrar que AINEs tópicos têm menor absorção sistêmica, sendo uma alternativa analgésica viável em pacientes com DRC e dor musculoesquelética [1,3].

Antimicrobianos

Aciclovir (antiviral comumente usado no tratamento de infecções pelo vírus *Herpes*) possui baixíssima solubilidade na urina, possuindo potencial de cristalização nos túbulos renais e de promover LRA, especialmente quando

administrado em altas doses e no contexto de hipovolemia. Tenofovir, um nucleotídeo fosfonado acíclico amplamente empregado no tratamento da hepatite B e infecção pelo HIV, promove dano celular principalmente por disfunção mitocondrial, desenvolvendo tubulopatia proximal e LRA [5].

Anfotericina B (antifúngico) causa dano renal ao perturbar a membrana celular tubular e aumentar a permeabilidade a cátions, o que resulta em lesão tubular por edema e disfunção celular. Os aminoglicosídeos (inibidores da subunidade 30s do ribossomo bacteriano), ao acumularem seus íons policatiônicos em altas concentrações, causam injúria lisossomal, lesão da membrana fosfolipídica, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial. Por fim, a vancomicina (glicopeptídeo usado contra bactérias gram-positivas) pode gerar lesão renal por formação de agregados tubulares, se ligando à uromodulina e gerando cilindúria e potencial para o estabelecimento de nefropatia por cilindros [5].

A nefrotoxicidade dos antimicrobianos possui relação importante com o acúmulo de doses, entendendo que o risco aumenta quanto maior a concentração renal da substância. Logo é possível reduzir esse risco com a prescrição de doses menores e por um tempo mais curto. Outras medidas de prevenção mais específicas incluem a administração dos aminoglicosídeos em dose única diária e preferencialmente pela manhã (período de menor concentração urinária fisiológica); usar a apresentação lipossomal da anfotericina B; e substituir a vancomicina por teicoplanina, antibiótico da mesma classe, porém menos lesivo para os rins [3,5].

Substâncias de Abuso

A cocaína promove lesão renal isquêmico-hipertensiva devido a dois diferentes mecanismos: (1) formação de microtrombos plaquetários e (2) aumento do tônus simpático por inibição da recaptção de catecolaminas, as quais ativam receptores alfa-1 e promovem, assim, vasoconstrição. Ademais, etilistas usuários de cocaína são suscetíveis à LRA por rabiomiólise. Vale ressaltar que a presença de levamisol (antigo antiparasitário) em amostras adulteradas de cocaína potencializa o efeito simpatomimético da droga, bem como gera dois diferentes tipos de lesão renal imunomediada: (1) deposição de imunocomplexos glomerulares e (2) instauração de síndrome vasculítica positiva para anticorpos citoplasmáticos anti-neutrofílicos (ANCA), especialmente anti-mieloperoxidase (anti-MPO). Usuários de metanfetaminas são suscetíveis à lesão renal por rabiomiólise, devido à filtração excessiva do pigmento mioglobina. Mais raramente pode ocorrer também coagulopatia e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT).

Os canabinóides induzem nefrotoxicidade por mecanismos variados e ainda em estudo, como rabiomiólise, NIA e formação de cristais de oxalato de

cálcio. No entanto, vale destacar que usuários de maconha podem desenvolver quadro de hiperêmese com intensa depleção de volume e instalação de LRA pré-renal. A heroína é um opioide utilizado como droga de abuso intravenoso. Dessa maneira, usuários dessa substância costumam se infectar com o vírus da hepatite C (HCV), o vírus da imunodeficiência humana (HIV), bem como outros agentes transmitidos pelo uso de seringas contaminadas. Tanto o HCV quanto o HIV podem causar nefropatias, logo não se sabe ao certo se a nefrotoxicidade associada ao uso de heroína decorre diretamente da droga ou dessas infecções.

De qualquer forma, usuários de heroína desenvolvem DRC por glomeruloesclerose segmentar e focal, depósitos amiloides ou glomerulonefrite crescêntica relacionada a ANCA. Em geral, casos de LRA associadas à heroína ocorrem secundariamente à rabdomiólise [2,5].

Inibidores de Calcineurina

Ciclosporina e Tacrolimus são drogas imunossupressoras utilizadas na prevenção de rejeição de enxertos renais. Ambas as drogas são nefrotóxicas, uma vez que promovem vasoconstrição das arteríolas aferentes e eferentes nos glomérulos, promovendo hipofluxo renal. Vale mencionar que o polimorfismo genético pode influenciar na dose adequada de Tacrolimus: pacientes que expressam CYP3A5 e ABCB1 são mais suscetíveis à nefrotoxicidade da droga, logo devem usar doses menores [5].

Cisplatina

É um quimioterápico utilizado em neoplasias sólidas e hematológicas. Ao ser metabolizada nos túbulos contorcidos proximais, essa substância promove citotoxicidade ao causar degeneração do material genético das células renais, fato que promove a ativação de interleucinas e gera inflamação. Estratégias para evitar nefrotoxicidade com o uso da Cisplatina incluem o emprego de esquemas terapêuticos mais curtos e em baixas dosagens, atenção ao uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas e o monitoramento constante da função renal [5].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

A paciente do caso apresentou Nefrite Intersticial Aguda (NIA) na nova biópsia renal. A equipe médica optou pela internação da paciente com a suspensão do omeprazol e início de corticoterapia para manejo da NIA, dada a gravidade da lesão renal que levou à necessidade dialítica.

A NIA induzida por drogas é uma reação de hipersensibilidade tardia mediada por linfócitos T. Essa resposta imunomediada é idiossincrática e costuma se expressar de 7 a 10 dias após a primeira dose de uma substância [4].

A NIA é a terceira causa de IRA em pacientes internados, sendo desencadeada por drogas em cerca de três a cada quatro casos. Antibióticos são os principais agentes etiológicos de NIA, especialmente beta-lactâmicos e sulfonamidas, mas IBPs, como o omeprazol do caso, AINEs e canabinóides são classes de fármacos também associadas à NIA. Vale lembrar que infecções e desordens autoimunes também podem desencadear tal condição.

Essa nefropatia pode se manifestar com reações alérgicas, como *rash* cutâneo, prurido, artralgia e eosinófilos no sangue e na urina. O tratamento se baseia em geral na descontinuação da droga suspeita, mas pode ser considerada a corticoterapia nos pacientes que não recuperam a função renal em cerca de 1 semana da suspensão do fármaco responsável, nos que evoluem com LRA grave (necessidade dialítica) ou com biópsia evidenciando risco de lesão renal permanente. Deve-se alertar o paciente que a reexposição à droga pode desencadear novo episódio de NIA ainda mais grave devido às células imunes de memória [4,5].

TAKE HOME MESSAGES

- DRC, hipovolemia e idade >65 anos aumentam o risco de nefrotoxicidade induzida por drogas
- AINEs são as principais drogas associadas a casos de nefrotoxicidade
- Substâncias de abuso podem causar LRA e DRC, logo se deve questionar diretamente sobre o uso dessas substâncias em casos de nefropatias a esclarecer
- A NIA induzida por drogas é uma reação alérgica idiossincrática em que a reexposição à substância pode causar novo evento com maior gravidade.

QUADRO RESUMO

Pontos-Chave Sobre As Drogas Nefrotóxicas	
<i>Droga</i>	<i>Associações Clínicas</i>
AINEs	NIA, DLM e sinergismo IECAs/BRAs
Anfotericina B e Aminoglicosídeos	IRA com hipocalcemia
Aciclovir	Cristalização nos túbulos renais
Cocaína	Rabdomiólise e vasculite ANCA (+)
<i>Ecstasy</i>	Rabdomiólise e PTT
Maconha	NIA e hiperêmese
Heroína	Infecção por HCV/HIV e rabdomiólise
IBPs	NIA / NIC
Tacrolimus e Ciclosporina	Vasoconstrição aferente e eferente
Cisplatina	Citotoxicidade por destruição de DNA

Fonte: Angelotto, Castaldelli e Júnior, 2021.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAKER, M; PERAZELLA, M. A. NSAIDs in CKD: are they safe? **American Journal of Kidney Diseases**, v. 76, n. 4, p. 546-557, 2020
2. MANSOOR, K. et al. Systematic review of nephrotoxicity of drugs of abuse, 2005–2016. **BMC Nephrology**, v.18, n.1, p.1-15, 2017
3. OKORO, R. N; FARATE, V. T. The use of nephrotoxic drugs in patients with chronic kidney disease. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 41, n. 3, p. 767-775, 2019
4. RAGHAVAN, R; SHAWAR, S. Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 24, n. 2, p. 64-71, 2017
5. WU, H; HUANG, J. Drug-Induced Nephrotoxicity: pathogenic mechanisms, biomarkers and prevention strategies. **Current Drug Metabolism**, v. 19, n. 7, p. 559-567, 2018

NEUTROPENIA FEBRIL

Thaís Ribeiro Maia, Louise Cavalcanti Salles, Raquel Lima Sampaio

INTRODUÇÃO

A neutropenia é caracterizada pela contagem de neutrófilos em níveis inferiores a 1000 a 1500 céls/microL. Tais células provêm a defesa do organismo contra infecções. Assim, há um aumento do risco de infecção no paciente que se encontra neste estado, o qual é proporcional à duração e nível da neutropenia [1].

A ocorrência de neutropenia pós quimioterapia e transplante de células tronco hematopoiéticas é frequente. A patogênese está relacionada aos efeitos da quimioterapia sobre as barreiras mucosas e déficits imunológicos relacionados à malignidade dos pacientes ou outras condições de imunossupressão relacionadas à terapia. A presença de febre é um sintoma indicativo de infecção, sendo muitas vezes o mais precoce e até o único. De acordo com a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, caracteriza-se como febre em indivíduo neutropênico uma única medição da temperatura oral $\geq 38,3^{\circ}$ C ou uma temperatura $\geq 38^{\circ}$ C mantida por mais de uma hora. Contudo, não é obrigatório apresentar aumento da temperatura corporal, podendo tal indivíduo encontrar-se afebril ou até hipotérmico [1,2,3,4].

Tal problemática envolve ainda outras complicações como insuficiência respiratória, insuficiência renal, sepse e choque séptico. Assim, evidencia-se a importância da prevenção, diagnóstico precoce e manejo adequado dos pacientes com neutropenia febril [1,3].

Esta condição é considerada uma emergência clínica comparada ao infarto do miocárdio e exige medidas preventivas, reconhecimento precoce e pronto atendimento para manejo adequado no menor tempo possível.

CASO CLÍNICO

FHZ, feminino, 36 anos, em tratamento para Leucemia mieloide aguda, realizou sessão de quimioterapia há cerca de 20 dias. Relata que vem apresentando febre aferida em $38,3^{\circ}$ C há 1 dia, associado ao quadro apresenta fadiga e tosse seca. Apresenta-se ao serviço de emergência sendo evidenciado ao exame físico Estado geral regular, aa, febril $38,3^{\circ}$ C, orientada. Ausculta pulmonar apresentando ronco na base direita. Pressão arterial 100 x 80 mmHg. Exames laboratoriais com leucometria 1.550 sendo a contagem de neutrófilos em 480 e PCR 35. Radiografia de tórax apresentava consolidação em base direita.

DISCUSSÃO

Em virtude dos avanços na prevenção e no tratamento do paciente oncológico, a mortalidade por complicações infecciosas vêm reduzindo suas taxas. Ademais, a instituição de escalas e fluxogramas para reconhecimento precoce e melhor manejo de tal condição além de outros mecanismos como o uso de fatores de crescimento hematopoiético levam a uma diminuição do período de neutropenia febril nestes pacientes [5].

Contudo, as complicações infecciosas ainda são uma das principais causas de morte do paciente com neoplasia. Assim, é essencial a realização de uma avaliação clínica inicial do paciente oncológico, buscando identificar potenciais riscos para condições infecciosas, infecções ativas ou latentes em risco de reativação. Esta avaliação deve incluir: histórico de doenças infecciosas com risco de reativação; contato com pessoas portadoras de patologias infecciosas ou com outros pacientes com imunossupressão; origem e histórico de viagens; alergias e reações medicamentosas; exame ginecológico e triagem de Papilomavírus Humano (HPV); sorologias dos vírus das hepatites A, B e C, varicela zoster e vírus da imunodeficiência humana (HIV), além da investigação de tuberculose latente [5].

Profilaxia

Para a prevenção de infecções, é indicado a vacinação com vírus inativado pelo menos duas semanas antes do início do tratamento quimioterápico, sendo as de vírus atenuado contraindicadas durante a quimioterapia, devendo ser realizadas até quatro semanas antes [5].

Em pacientes de alto risco, é indicado a triagem do vírus da hepatite B. São estes os pacientes em tratamento com Rituximab, Everolimus e Temozolamida. De acordo com os resultados indica-se a vacinação, profilaxia antiviral ou tratamento antes do início da terapia imunossupressora [5].

Em todos os pacientes deve ser descartado a presença de tuberculose ativa e latente, através análise dos seguintes critérios: prova cutânea de derivado proteico purificado (PPD) positiva (≥ 5 mm), prova de IGRA positiva, contato com portador de tuberculose ativa, tratamento prévio de tuberculose inadequado, achados radiológicos sugestivos de lesões residuais de tuberculose. Se tiver a presença de 1 ou mais critérios, este paciente deve realizar profilaxia [5].

Antes do início do tratamento quimioterápico, pode-se também realizar uma estimativa do risco de neutropenia febril, que leva em consideração o tipo de tumor, o esquema quimioterápico, dentre outros fatores. Se este risco for maior que 20%, recomenda-se o uso profilático de Fatores Estimulantes de Colônias de Granulócitos (G-CSF), os quais contribuem com a redução da incidência, duração

e severidade da neutropenia febril, além de prevenir infecções associadas. Se o risco estiver entre 10% e 20%, é aconselhado uma avaliação individualizada. Contudo, em pacientes que o risco é menor que 10%, não se recomenda o uso de G-CSF, exceto em casos específicos que impliquem em graves consequências em casos de neutropenia febril [5].

Profilaxia antibiótica com Fluoroquinolona é recomendada para pacientes alto risco de neutropenia febril, como aqueles que apresentam tumores sólidos de alto risco em tratamento quimioterápico, síndromes mielodisplásicas ou pacientes transplantados de células tronco hematopoiéticas tratados com regime de condicionamento mieloablativo. O uso de antifúngicos segue a mesma recomendação, podendo fazer uso de um Triazol via oral ou Equinocandina parenteral [3,5].

Deve-se ainda buscar a prevenção de infecção por cateter, visto que tal população tem uso de tais dispositivos de longa permanência com frequência elevada. É necessário promover a educação e treinamento dos profissionais, higienização das mãos e uso de técnicas assépticas na colocação de curativos [5].

Diante da falha dos métodos preventivos e, tendo em vista o alto risco de infecção nesses pacientes, além do potencial de complicação envolvido neste acometimento, se faz necessário um manejo inicial ágil e seguro.

Manejo das infecções

É necessário fazer uma avaliação do risco da infecção. Assim, analisa-se sinais de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), de sepse grave e de focos infecciosos. Se o paciente apresentar sintomas compatíveis com tais síndromes o tratamento hospitalar estará indicado. Entretanto mesmo na ausência de tais síndromes existem casos que necessitam de cuidado mais intensivo, portanto na admissão da emergência, ferramentas podem ser utilizadas para decisão de regime de tratamento. A mais validada é a escala da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)*. Tal escala avalia sintomas clínicos, idade, comorbidades como DPOC, alterações no exame físico como pressão arterial e desidratação, entre outros. O escore máximo é 26 e acima de 21 pontos indica baixo risco de complicações. Ainda assim, nos pacientes considerados baixo risco pela escala MASCC, pode-se avaliar possibilidade de desfecho desfavorável através do *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE)*, que também utiliza avaliação de comorbidades como doença pulmonar obstrutiva crônica DPOC, doença cardiovascular; presença de mucosite, contagem de monócitos <200 μ L e níveis glicêmicos. Tais critérios também classificam paciente em baixo, médio e alto risco. É importante ressaltar

que deve ser considerado na decisão de regime de tratamento o acesso do paciente ao serviço de emergência se necessário. Ademais, o paciente que iniciará o tratamento ambulatorial deve ser reavaliado em 48 horas [5].

Os pacientes tratados em regime hospitalar, devem ser submetidos a exame físico minucioso e diário. Assim, também, exames laboratoriais são necessários, como contagem de células sanguíneas com diferencial, enzimas hepáticas, bilirrubina, eletrólitos, creatinina, ureia, lactato, urinálise e exames microbiológicos. Por fim, recomenda-se a realização de exames de imagem de acordo com a indicação, como radiografia torácica em pacientes com sinais e sintomas respiratórios de baixo risco, ou uma tomografia de tórax sem contraste ou de alta resolução em pacientes de alto risco [4].

No que concerne ao tratamento da Neutropenia Febril, deve-se iniciar antibioticoterapia empírica precoce, devendo colher hemocultura e amostras de possíveis focos de infecção, como urina, aspirado traqueal, lesões mucosas e etc. Indica-se tratamento ambulatorial oral nos pacientes de baixo risco, fazendo uso preferencialmente de Ciprofloxacino associado a Amoxicilina-clavulanato, tendo como alternativa a combinação de Ciprofloxacino com Clindamicina. Pacientes de alto risco necessitam de internação hospitalar e de antibiótico intravenoso, sendo uma opção o uso de beta-lactâmico anti pseudomonas, como Piperacilina-Tazobactam, Cefepime, Meropenem ou Imipenem associado a Cilastatina. Se o paciente apresentar alergia a beta-lactâmicos, pode fazer uso de Vancomicina com Aztreonam ou Metronidazol. Se o paciente apresentar mucosite, infecção de cateter ou *Sthaphylococcus Aureus* Resistente à Meticilina (MRSA), orienta-se o uso de glicocorticoide. Como estratégia terapêutica, deve-se fazer descalonamento quando o paciente manifestar clínica não complicada, ausência de fatores de risco para infecções com patógenos resistentes ou estiver em locais onde há poucos patógenos resistentes. Contudo, deve escalonar se o paciente apresentar clínica complicada, apresentar fator de risco para microorganismo resistente (como tendo tido recentemente internação anterior, procedimento invasivo ou uso de antibiótico) ou usuário de locais onde há presença de muitos patógenos resistentes [5].

O esquema antibiótico deve ser reavaliado após 48 a 72 horas do início do tratamento empírico e ajustado de acordo com os resultados das culturas. Se a cultura for negativa e foco infeccioso ausente, deve descalonar e retirar os antibióticos associados. Se o paciente não apresentar sinais de gravidade e estiver afebril nas últimas 72 horas, suspende-se a antibioticoterapia. Para solidificar a decisão deve-se usar marcadores séricos específicos do processo inflamatório e infeccioso, principalmente lactato, procalcitonina e Proteína C Reativa (PCR) [5].

FECHAMENTO CASO CLÍNICO

Paciente aguarda resultado de culturas de sangue e urina. Calculado escala MASCC com 22 pontos e optado por início de antibioticoterapia oral e seguimento ambulatorial com retorno em 48 horas. Retornou afebril e em melhora dos sintomas sendo então completado esquema de antibioticoterapia e retorno para seguimento com serviço de Hematologia.

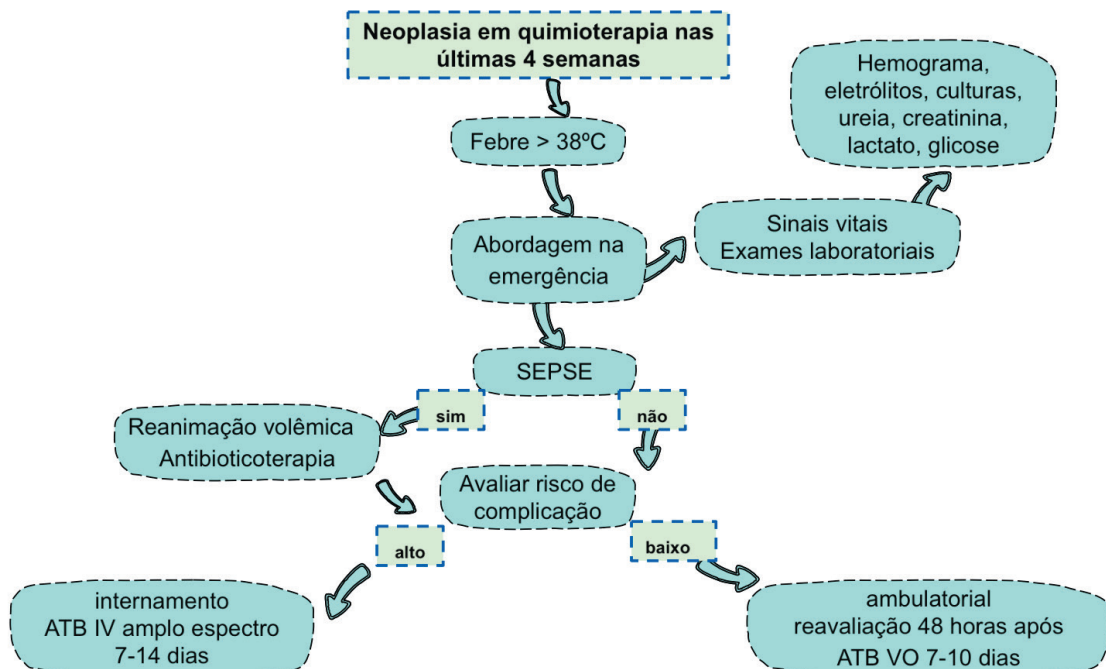
TAKE HOME MESSAGES

A neutropenia febril é caracterizada pela queda na contagem de neutrófilos, <math><1500</math> ou 1000 céls/microL e temperatura corporal $38,3^{\circ}\text{C}$. É importante ressaltar que a presença de febre não é obrigatória.

Nos pacientes oncológicos, deve-se realizar uma avaliação inicial prévia ao tratamento buscando possíveis infecções ou susceptibilidade à estas. Para prevenção de infecções, é necessário vacinar estes pacientes, estabelecer medidas de higiene e fazer rastreio para hepatite, profilaxia para tuberculose, de acordo com a indicação.

Neutropenia febril é emergência clínica e o paciente deve ser avaliado em serviço médico no melhor tempo possível.

QUADRO RESUMO



Autoria: Salles, LC. Et al. 2022.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TAPLITZ, R. A.; et. al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 14, p.1443 - 1455, 2018
2. BOW, E.; WINGARD, J, R. Overview of neutropenic fever syndromes. **UpToDate**, 2020. Disponível em: < <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenic-fever-syndromes>>. Acesso em: 15/12/2020
3. TAPLITZ, R. A.; et. al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 30, p.3043 - 3056, 2018
4. WINGARD, J. R. Diagnostic approach to the adult cancer patient with neutropenic fever. **UpToDate**, 2020. Disponível em: < <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-adult-cancer-patient-with-neutropenic-fever?csi=8ba48e1f-f431-484c-93c6-bae63ff6c684&source=contentShare>>. Acesso em: 15/12/2020
5. AGUADO, J. M.; et. al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente com câncer sólido. **Enferm Infec Microbiol Clin**. 2015

NUTRIÇÃO NO DOENTE CRÍTICO

Louise Cavalcanti Salles, José Eduardo Carvalho Saraiva, Mauro Henrique Nascimento Ramalho Filho

INTRODUÇÃO

A terapia nutricional é um dos pilares da abordagem do doente crítico, sendo fundamental para melhor manejo do paciente. O aporte calórico e suas quantidades são individualizadas de acordo com indivíduo e fase da doença, embora tais condutas também não sejam ainda bem compreendidas e objeto de discussão. É sabido que em momento de maior criticidade da doença o paciente tenha uma alta demanda calórica. Tal fato é encontrado através do método da calorimetria que analisa a necessidade energética do doente, medindo o consumo de oxigênio e a produção de gás carbônico durante a troca de gases respiratórios, onde fica evidenciado que em situações como insuficiência respiratória ou febre essa demanda aumenta. É fato que tal medida é de alto custo e não está tão presente na prática clínica, sendo então aplicadas equações preditivas na tentativa de ofertar uma quantidade calórica adequada. Durante a fase aguda da doença crítica o catabolismo supera o anabolismo, portanto o paciente tem uma demanda aumentada principalmente de carboidratos [1,2].

A nutrição adequada na fase aguda do paciente crítico é benéfica e relacionada a redução da taxa de infecções e mortalidade. Nesse contexto, no doente crítico é essencial avaliar a presença de desnutrição através da história clínica atual e pregressa, avaliação geral da composição corporal, além do relato de perda de peso intencional ou diminuição do desempenho físico. Para analisar a desnutrição além das observações clínicas, alguns exames complementares podem ser sugestivos, como elevação de Proteína C Reativa e Hipoalbuminemia. A desnutrição e a perda de massa muscular ocorrem durante a permanência na UTI devido ao efeito dos hormônios catabólicos, da imobilização física e do desequilíbrio entre a ingestão e as necessidades [3].

CASO CLÍNICO

F.C, masculino, 75 anos, iniciou quadro de tosse produtiva, desconforto respiratório e febre há 2 dias. Procurou atendimento médico sendo em consulta na emergência de hospital terciário.

Ao exame físico: Estado geral regular, anictérico e acianótico, febril 38,3°C, sonolento. ECG 8. AP: RCR, 2T, BNF, sem sopros. FC 109 bpm. PA 80 x 60 mmHg. AC: MVU, roncos na base direita, FR 32 irpm, saturação 94% em ar ambiente. Tiragem intercostal. Ext: pulsos periféricos palpáveis, sem edema, TEC 3 segundos. Demais itens de avaliação do exame físico sem alterações.

Radiografia de tórax com consolidação em base direita. Exames laboratoriais leucograma 24300, bastões 3%. Demais exames sem alterações.

Realizado diagnóstico de sepse de foco pulmonar e optado por realização de internamento em terapia intensiva. Paciente intubado devido rebaixamento do sensório não responsivo às medidas terapêuticas iniciais do manejo da sepse, além da necessidade de uso de droga vasoativa e mantido de dieta zero inicial devido instabilidade hemodinâmica.

DISCUSSÃO

A doença crítica é composta pelo período inicial, o qual há uma instabilidade metabólica e aumento acentuado do catabolismo, e por um período tardio que prevalece o aumento da perda muscular e estabilização dos distúrbios metabólicos. Após o insulto inicial, surge um período de anabolismo, com melhora e reabilitação ou o desenvolvimento de um estado inflamatório e catabólico, que, conseqüentemente, mantém o paciente hospitalizado [3].

Dentre os macronutrientes, os carboidratos possuem maior evidência de benefício como fonte energética nos doentes críticos. A mobilização de gorduras encontra-se prejudicada nessa fase. Ademais, é importante ressaltar a importância do aporte proteico para a manutenção e recuperação de tais doentes [4].

Vias de alimentação

A alimentação por via oral deve ser sempre preconizada nos pacientes que conseguem manter pelo menos 70% da sua meta calórica. Se a ingestão oral não for possível, é preferível a nutrição enteral iniciada nas primeiras 48 horas, pois há evidências de que tal conduta reduz a taxa de complicações e infecções [4].

Na impossibilidade da nutrição enteral, em pacientes adequadamente nutridos pode-se implementar a nutrição parenteral, entretanto, tal medida não deve ser realizada de forma precoce por evidências de aumento do tempo de internamento, dias em ventilação mecânica além da taxa de infecção e mortalidade. Tal terapêutica deve ser implementada entre a primeira e a segunda semana de internação [4].

A nutrição parenteral também pode ser empregada nos pacientes em uso de terapia enteral que não atingiram a meta calórica após a primeira semana de internamento com o objetivo de evitar a desnutrição e perda de massa muscular [4].

É importante salientar as contraindicações de tais terapêuticas, estando a nutrição enteral contraindicada em pacientes com instabilidade hemodinâmica, obstrução intestinal, sangramentos, fístulas de alto débito, entre outros. A nutrição parenteral fica contraindicada em casos de pacientes com distúrbios hidroeletrólíticos graves, hiperosmolaridade, hiperglicemia, entre outros [4].

Metas Calóricas

Após a decisão de início de alimentação do doente a meta do aporte calórico deve ser definida. Até o presente momento a meta calórica diária do doente crítico é objeto de discussão e não há consenso definido. Todavia, é idealmente preconizada uma terapia nutricional durante os primeiros cinco a sete dias, no paciente sem completa estabilidade, variando entre 20% a 30%, cerca de 8 a 10 kcal por kg por dia. Sendo posteriormente realizada progressão até 70% e 100% do gasto energético, uma média de 25 a 30 kcal por kg por dia. Tendo sido realizado estudos onde não foram demonstradas alterações do desfecho desses pacientes quanto à qualidade de vida, retorno ao trabalho, atividades diárias, mortalidade ou invalidez após seis meses, quando comparadas metas enterais padrões e metas mais permissivas. É válido salientar que valores acima da faixa proposta podem ser prejudiciais ao doente, cerca de valores acima de 35 kcal por kg por dia. Observou-se em pacientes que foram superalimentados um aumento do tempo de internação, do número de dias em ventilação mecânica, desenvolvimento da síndrome de realimentação, além do aumento das taxas de infecções. A ingestão abaixo de 50% do gasto energético, contudo, contribui para redução do débito calórico levando a diminuição da massa corporal magra e conseqüentemente também aos desfechos desfavoráveis. Ademais, em pacientes obesos é preferível uma terapia nutricional hipocalórica na primeira semana, com a meta de 11-14 kcal/kg/dia, com posterior progressão conforme a evolução do enfermo. No seguimento, monitorização laboratorial nas primeiras 72 horas, avaliando eletrólitos, como potássio, fósforo, uma vez que a hipofosfatemia pode demonstrar uma síndrome da realimentação [4, 5].

TAKE HOME MESSAGE

A terapia nutricional é imprescindível e indispensável ao paciente crítico, uma vez que o estado nutricional contribui diretamente para o prognóstico do doente.

É fundamental evitar a subalimentação, assim como a superalimentação, diminuindo assim, o número de infecções, o tempo de internamento e, conseqüentemente, a mortalidade dos enfermos críticos.

É essencial avaliar os pacientes na admissão hospitalar, idealmente nas primeiras 48 horas, analisando a via de alimentação, seja oral, enteral ou parenteral, perda de peso intencional ou diminuição do desempenho físico antes da admissão, o exame físico, a doença de base, avaliação geral da composição corporal e massa, o estado inflamatório e, dessa forma, calcular a necessidade energética diária individualizada.

Por fim, é válido salientar que preferencialmente a dieta oral deve ser instituída. Caso não seja possível, a dieta enteral precoce e progressiva em até 48 horas deve ser realizada, e se essa última não estiver viável, deve ser prescrita posteriormente uma dieta parenteral ao doente crítico, a fim de prezar pela qualidade de vida do doente.

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

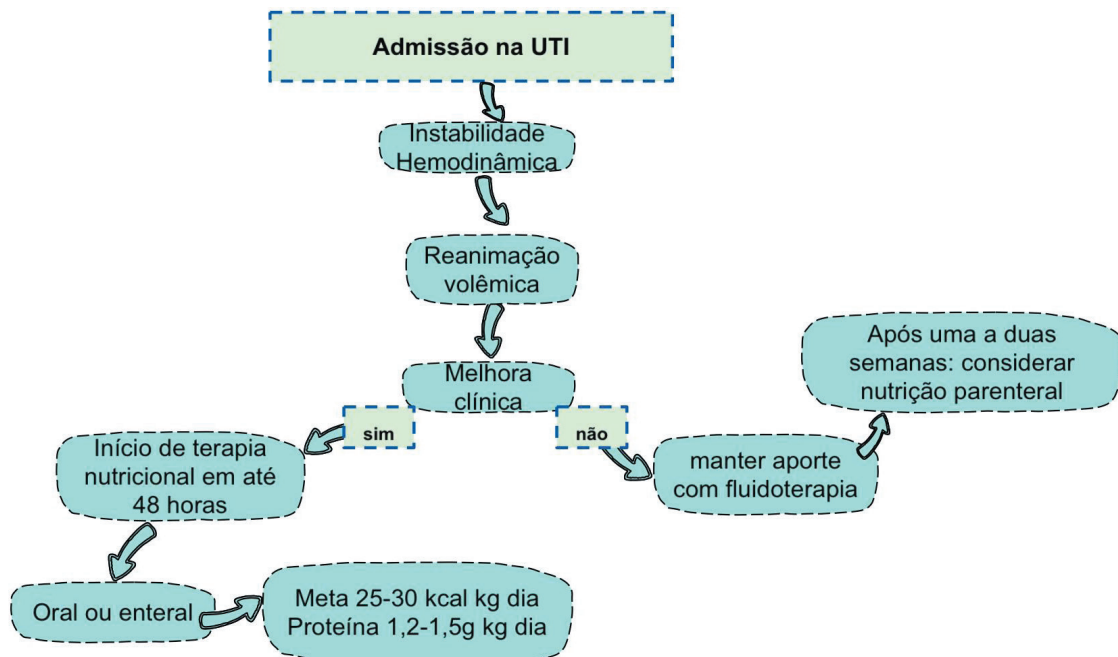
Após 24 horas do internamento e paciente apresentou-se em maior estabilidade clínica em uso de antibioticoterapia e desmame de drogas vasoativas, optado por início de dieta por via enteral.

Após sete dias, o paciente evoluiu bem com melhora laboratorial e clínica. Realizada extubação e iniciada desmame de sonda nasoenteral para dieta por via oral, recebendo alta para enfermaria.

Após dez dias do internamento, paciente conclui tratamento e recebe alta hospitalar.

QUADRO RESUMO

FIGURA 1 - Quadro Resumo sobre metas nutricionais



Fonte: Adaptado de SALLES, LC; et al. 2022.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Deane AM, Little L, Bellomo R, Chapman MJ, et al. Outcomes Six Months after Delivering 100% or 70% of Enteral Calorie Requirements during Critical Illness (TARGET). A Randomized Controlled Trial. **Am J Respir Crit Care Med.** v. 201(7):814-822, 2020
2. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. **N Engl J Med.** v. 365(6):506-17, 2011
3. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. **Clin Nutr.** v 38(1):48-79, 2019
4. SERES, D; et al. Nutritional support in critically ill patients: An overview. **Uptodate.** 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/nutrition-support-in-critically-ill-patients-an-overview?search=nutrição%20doente%20critico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1. Acesso em: 15 de dezembro de 2021
5. CAMPOS, LF; BARRETO, PAB; et al. Revisão do parecer BRASPEN de terapia nutricional em pacientes hospitalizados com COVID-19. **Brazilian Society of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 36, ed. 2, 2021

OSTEOPOROSE INDUZIDA POR GLICOCORTICOIDES

Iohana Melo Teixeira, Lia Poti Gomes Cordeiro, Dennise de Oliveira Nogueira Farias

INTRODUÇÃO

Devido à sua eficácia anti-inflamatória e imunossupressora, estima-se que os glicocorticoides são utilizados a longo prazo em 1 a 2% da população no tratamento de diversos distúrbios, desde doenças reumatológicas até mesmo em pacientes transplantados [1].

Apesar de sua conhecida eficiência, seu uso não é inócuo e apresenta diversas complicações que devem ser consideradas antes do início da terapia, especialmente a perda óssea e o risco de fraturas [1,2].

Considera-se que mais de 10% dos usuários crônicos de glicocorticoides são diagnosticados com fratura [2].

Diante disso, este capítulo tem como objetivo a discussão da forma principal e mais comum de osteoporose secundária: a induzida por glicocorticoides [1,3].

CASO CLÍNICO

M.J.S., sexo feminino, 47 anos, portadora de Artrite Reumatoide, procura atendimento médico com queixa de “dor nas costas” há 20 dias. A paciente relata que iniciou dor de moderada intensidade, contínua, sem irradiação, sem fator desencadeante, pior ao movimento, localizada em região torácica com melhora parcial ao uso de dipirona 1g. Pela persistência da dor, optou por procurar assistência médica. Faz uso de hidroxiquina 100mg/dia e prednisona 20mg/dia há 2 anos. Nega histórico de fratura na família. Refere pesar 70kg, ter 1,55m, é sedentária, tem uma alimentação balanceada e é ex-tabagista há 17 anos (carga tabágica de 10 maços/ano). Nega etilismo.

Realizada tomografia computadorizada de coluna torácica que evidencia fratura por compressão em T10 e T11. Ademais, realizou densitometria óssea evidenciando T score de -3.0 em colo femoral direito e -2,8 em coluna lombar.

DISCUSSÃO

Entendendo o Problema dos Glicocorticoides

Os glicocorticoides são drogas muito utilizadas mundialmente, tanto por seus efeitos anti-inflamatórios quanto imunossupressores, sendo capaz de reduzir consideravelmente a morbimortalidade dos pacientes portadores de doenças inflamatórias crônicas e autoimunes, processos alérgicos, insuficiência adrenal, dentre outras [1].

Os glicocorticoides sintéticos são drogas com base em hormônios

esteroides produzidos pelo córtex da suprarrenal, afetando as funções fisiológicas de diversas partes do corpo. Por isso, deve-se ter bastante cautela em sua prescrição, pois dentre seus efeitos encontramos: elevação pressórica, úlcera gástrica, obesidade central, disglucemias, diminuição da força muscular e por fim, osteoporose [1,2].

O tratamento da condição clínica de base que requer glicocorticoide usualmente envolve múltiplas outras medicações e exames que usualmente postergam a abordagem e o tratamento da osteoporose [1].

Uma vez iniciado, o médico deve ser responsável por manter o acompanhamento do paciente sempre reavaliando a indicação da droga, considerando início de desmame e reavaliando continuamente o risco de osteoporose [2].

Fisiopatologia da Osteoporose Induzida por Glicocorticoides

A osteoporose é uma condição sistêmica e progressiva caracterizada principalmente pela fragilidade óssea que predispõe o indivíduo a fraturas, através da diminuição de massa óssea e danificação da microarquitetura, a qual é causada pelo desbalanço entre formação e reabsorção óssea [1,4,5].

São muitos os fatores de risco que predispõem o paciente, dentre eles: Idade - o pico de massa óssea ocorre até a terceira década de vida, estando os indivíduos mais idosos ainda mais suscetíveis à doença; gênero - mulheres até a perimenopausa encontram-se protegidas pelo estrógeno e sua interrupção abrupta confere um maior risco à perda óssea; uso de glicocorticoides - apresenta uma taxa de fratura com uma maior densidade mineral óssea quando comparada com outras causas secundárias; tabagismo, etilismo (quando superior a 3 doses diárias), sedentarismo (relacionado ao baixo estímulo ao remodelamento ósseo) [3,4,5].

No tratamento com glicocorticoides, a maior taxa de perda óssea ocorre nos primeiros 3-6 meses e a fratura é a complicação prevenível mais grave e comum, sendo o local de acometimento mais frequente as vértebras, pois a perda óssea é rápida nos ossos ricos em trabéculas [1,2].

Em 2017, a *American College of Rheumatology* (ACR) publicou suas novas recomendações para prevenção e tratamento de osteoporose causada por glicocorticoide, e dentre elas está a avaliação médica do risco de fratura após 6 meses do início do tratamento, devendo incluir na análise o tempo de uso, dosagem, comorbidades associadas, idade do paciente, histórico prévio de fratura, densidade mineral óssea [2].

Como isso acontece? O excesso de glicocorticoides possui diversos mecanismos envolvidos na osteoporose. Há um estado de desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea que afeta o remodelamento ósseo. Uma vez que

a medicação é capaz de reduzir a síntese de osteoblasto, e ainda aumentar sua apoptose celular, a síntese óssea fica prejudicada. Somado a isso, são drogas que promovem a redução da absorção intestinal e a reabsorção renal de cálcio, estimulando assim a produção do paratormônio (PTH) que aumenta ainda mais a reabsorção óssea através da ativação dos osteoclastos [1, 2,3].

O excesso de glicocorticoide age também no eixo hipotalâmico reduzindo a síntese de esteroides sexuais que dessa forma aumenta a expressão do ligante de receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL), proteína produzida pelos osteoblastos que, ao se ligar ao RANK presente nos precursores dos osteoclastos, emite um sinal para a diferenciação dos mesmos, potencializando a reabsorção óssea [4,5].

É interessante salientar que o risco de fratura é reversível, caindo drasticamente quando os glicocorticoides são minimizados ou descontinuados. Nos pacientes que não podem parar o seu uso, recomenda-se iniciar tratamento (sempre ofertar a terapia não-farmacológica e avaliar indicações da terapia farmacológica) [1,2,3,5].

Identificação dos Riscos

Para a prevenção de fraturas por uso de glicocorticóides, deve-se realizar a identificação do risco ao qual o paciente está exposto. Para isso, uma das ferramentas desenvolvidas para esse cálculo, aplicada em pacientes acima de 40 anos, foi a *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX), a qual avalia fatores como uso de glicocorticóides, tabagismo, etilismo, gênero, peso, altura, idade, dentre outros, e assim fornece o risco estimado de fratura osteoporótica ou fratura de quadril, nos próximos 10 anos, ao qual o paciente em questão está submetido. Por mais que a densidade mineral óssea seja um item opcional no FRAX, recomenda-se realizar a densitometria em todos os pacientes em uso de corticóides. No entanto, o FRAX estipula o risco baseado em doses que variam de 2,5 a 7,5mg por dia. Pacientes submetidos a doses diárias superiores a 7,5mg, possuem uma estimativa direta de 20% na fratura tipo osteoporótica e 15% na fratura de quadril [1,2,3].

Tratamento Não Farmacológico

O tratamento da osteoporose se baseia em três pontos: mudança no estilo de vida, intervenção em drogas e doenças que interferem no metabolismo ósseo, e por fim início de tratamento medicamentoso [1].

Há claros benefícios na realização de exercícios físicos, que além de auxiliar no remodelamento ósseo também age na prevenção de sarcopenia, que por sua vez minimiza o risco de quedas. A cessação do tabagismo é mandatória

e é necessário discutir a redução do consumo alcoólico [1,2,3,4].

Ademais, devido ao efeito de diminuição na absorção de cálcio pelo intestino e no aumento de sua excreção pelos rins, o uso de cálcio (1000mg por dia) e vitamina D (a partir de 600UI por dia) é recomendado em pacientes que fazem uso de glicocorticoides mesmo em baixas doses (5mg ao dia) por tempo superior a 3 meses, porém seu uso isolado não apresenta benefício significativo naqueles que utilizam altas dosagens esteroidais [1,2,3,4,5].

Tratamento Farmacológico

A terapia medicamentosa para a prevenção de fraturas baseia-se em agentes que inibem a função dos osteoclastos, permitindo o preenchimento por uma nova matriz óssea, e em agentes estimulantes da formação óssea, através do aumento da atividade dos osteoblastos [1,2,4,5].

As indicações para o início do tratamento farmacológico varia conforme a diretriz adotada, mas de forma geral, de acordo com a ACR, está indicado para aquelas que fazem uso de corticóide em doses baixas (acima de 2,5mg ao dia por mais de 3 meses) quando: há intenção de prevenir fraturas adicionais em pacientes que já apresentaram uma fratura osteoporótica; pacientes com mais de 40 anos que apresentam densitometria óssea alterada (T-score menor ou igual a -2,5); ou indicação pelo FRAX (risco de fratura osteoporótica superior a 20% ou de fratura de quadril superior a 3%). Pacientes que utilizam 7,5 mg por dia de dose equivalente de prednisona merecem realizar tratamento preventivo. Por fim, o tratamento farmacológico não está recomendado para gestantes [1,2,3].

Os Bifosfonatos continuam sendo a primeira linha na prevenção e no tratamento de osteoporose, pois têm um custo baixo, poucos efeitos adversos e são capazes de aumentar a densidade mineral óssea nos pacientes em uso especificamente de glicocorticoides quando comparados com outras classes medicamentosas. O Alendronato (em doses de 5-10 mg por dia ou 70 mg uma vez por semana), o Risedronato (em doses de 5 mg por dia ou 35 mg uma vez por semana) e o Ácido Zoledrônico venoso (em doses de 5 mg intravenosa uma vez ao ano) são representantes efetivos para o tratamento, sendo capazes de não somente aumentar a densidade óssea, mas reduzir o risco direto de fratura óssea [1,2,3].

O Teriparatida, um análogo do PTH, estimula a formação óssea, sendo uma opção de segunda linha para a prevenção de fraturas, porém sem impacto na redução do risco de fraturas não vertebrais, além de possuir um efeito colateral indesejado que é a reabsorção óssea de rebote ao descontinuar esse medicamento. Portanto, o uso inicial dessa droga anabólica está reservado para os casos severos de osteoporose, e deve sempre ser seguido de um medicamento

antirreabsortivo, como um Bifosfonato [1,2].

O Denosumab é um anticorpo monoclonal análogo do RANKL, capaz de inibir a reabsorção óssea através desse mecanismo. Apresenta superioridade quando comparado ao Risedronato no aumento da densidade óssea na coluna nos 12 meses iniciais de tratamento, porém além de tornar o indivíduo mais suscetível a infecções, possui o mesmo inconveniente dos hormônios da paratireoide: sua suspensão pode gerar reabsorção óssea [1,2].

O Raloxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio, atua de forma antirreabsortiva, é considerada medicação de terceira linha e possui boa indicação em mulheres na pós-menopausa, entretanto estudos associam essa medicação a efeitos adversos indesejáveis que vão desde uma simples piora dos fogachos até o desencadeamento de um acidente vascular encefálico fatal [1,2].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

Agora que você terminou de ler nossas considerações sobre o tema, vamos concluir o caso clínico do início do capítulo: paciente em uso crônico de glicocorticoides em dose superior a 5mg/dia, ex-tabagista, sobrepeso, história atual de fratura, osteoporose confirmada em densitometria óssea a paciente é cheia de motivos para desenvolver osteoporose induzida por glicocorticoides! Além disso, a paciente apresentou fratura de vértebra, local mais comum de ser acometido por essa condição. Avaliando o FRAX: probabilidade, nos próximos 10 anos, de fratura maior por osteoporose = 24% e de fratura de quadril = 13%!

Devemos considerar como principal hipótese diagnóstica para o caso clínico uma fratura osteoporótica secundária ao uso de glicocorticoide, e essa paciente portanto deve iniciar terapia com Bifosfonatos, cálcio, vitamina D, além de iniciar exercício físico para ganho de massa muscular e perda de peso (uma vez que o IMC encontra-se em 29).

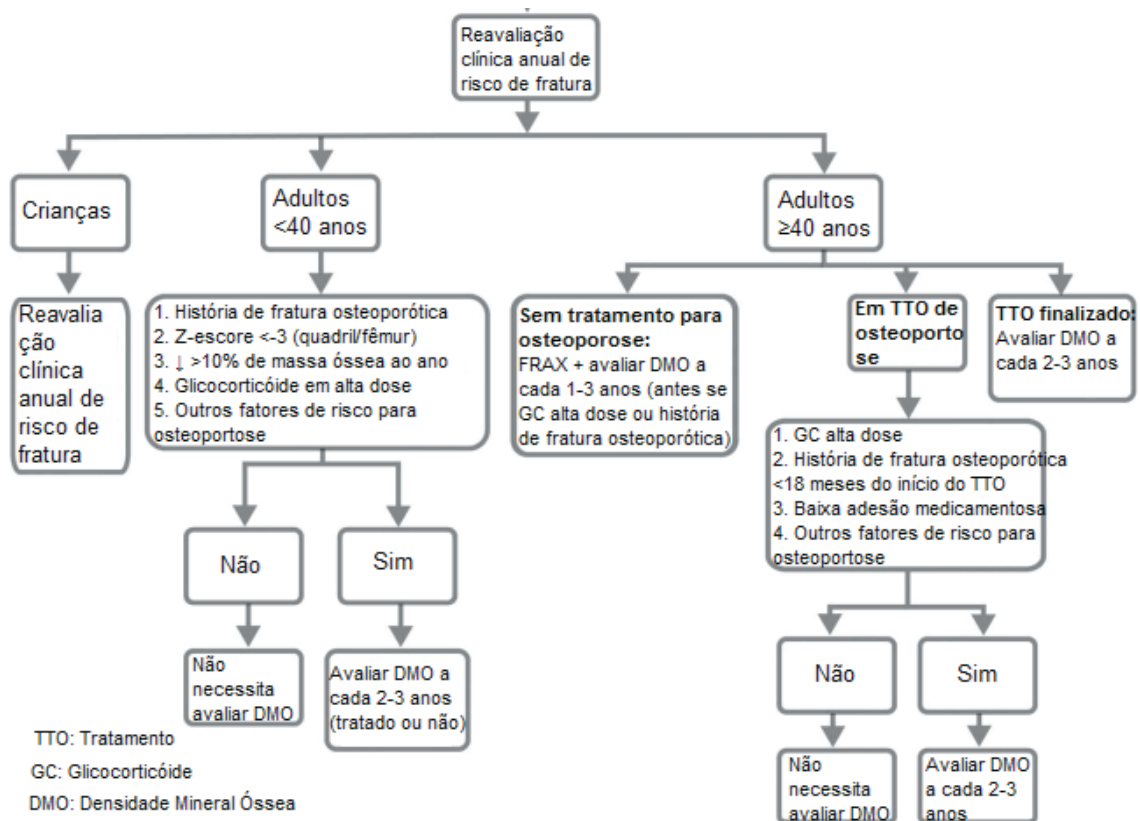
TAKE HOME MESSAGES

- Glicocorticoides são drogas utilizadas em múltiplas situações clínicas, porém seu uso também está relacionado a diversos efeitos colaterais que devem ser considerados antes e durante seu uso
- Uma vez iniciado o glicocorticoide em dose superior a 5mg/dia com perspectiva de uso acima de 3 meses, ou histórico de fratura osteoporótica prévia, o paciente deve ser avaliado quanto ao risco de osteoporose induzida por glicocorticoides, podendo-se utilizar densitometria óssea e a calculadora FRAX como auxiliares no processo
- Se o paciente possuir risco de osteoporose induzida por glicocorticoide com indicação de tratamento medicamentoso, deve-se sempre optar

pelos Bifosfonatos como primeira escolha

- Mesmo em pacientes sem indicação de terapia medicamentosa, devemos sempre abordar quanto à mudança no estilo de vida: cessar tabagismo, reduzir etilismo, iniciar exercício físico e incentivar a manutenção do peso normal

QUADRO RESUMO



Adaptação de BUCKLEY, Lenore, et al. American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: ACR GUIDELINE FOR GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS PREVENTION AND TREATMENT. *Arthritis & Rheumatology*. 2016.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BUCKLEY, Lenore; HUMPHREY, Mary B. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *New England Journal Of Medicine*. [S.L.], v. 379, n. 26, p. 2547–2556. 27 de dez. 2018
2. BUCKLEY, Lenore, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: ACR GUIDELINE FOR GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS PREVENTION AND TREATMENT. *Arthritis & Rheumatology*. [S.L.], v. 69, n. 8, p. 1521–1537. 26 de ago. 2016

3. COMPSTON, Juliet. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: An Update. **Endocrine**. [S.L.] v. 61, n. 1, p. 7–16. 24 de abr. 2018
4. LANE, Nancy E. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. **Current Osteoporosis Reports**. [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1–7. 26 de Jan. 2019
5. CHIODINI, Iacopo, et al. Treatment options for glucocorticoid-induced osteoporosis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**. [S.L.], v. 21, n. 6, p. 721–7132. 31 de Jan. 2020

OXIGENOTERAPIA NA SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE

Mateus Lacerda Lima, Pablo Antero Gomes de Matos, Mauro Henrique Nascimento Ramalho Filho

INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é uma síndrome respiratória viral infecciosa em decorrência de uma complicação de uma síndrome gripal, podendo ser causadas por vários agentes etiológicos, como influenza, vírus sincicial respiratório (VSR), parainfluenza, adenovírus e coronavírus [2].

Com uma instalação aguda, a SRAG acarreta alterações pulmonares que levam à ineficiência do organismo em realizar trocas gasosas de forma competente [3].

Geralmente, devido a essas alterações, os pacientes podem cursar com um quadro gripal associado à dispneia ou taquipneia (frequência respiratória igual ou acima de 20 incursões respiratórias por minuto) ou hipoxemia, com a gasometria de $PaO_2 < 60$ mmHg (ou $SpO_2 < 90\%$) ou $PaCO_2 > 45$ ou 50 mmHg [13].

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 53 anos, hipertenso e obeso, nega outras comorbidades. Refere há 8 dias quadro de mialgia importante, febre e coriza, decidiu procurar emergência por desconforto respiratório. No pronto atendimento, paciente encontra-se febril (temperatura $38,2^\circ\text{C}$), taquicárdico (Frequência Cardíaca 115 bpm), taquipneico (Frequência Respiratória 32 irpm), com Saturação de Oxigênio (SpO_2) 88% em ar ambiente, ausculta respiratória com crepitações bilaterais em bases, sem uso de musculatura acessória e sem alterações de outros sinais vitais.

EPIDEMIOLOGIA

No Brasil e no mundo como um todo, foi possível notar um aumento expressivo no número de casos de SRAG no período de manifestação da SARS-CoV-2, visto que esta é uma das possíveis causas da SRAG [10,12].

FISIOPATOLOGIA

A SRAG está associada a sintomas respiratórios graves devido ao acometimento pulmonar mais exacerbado pelo processo infeccioso vigente. Vale ressaltar os mecanismos das infecções do SARS-COV e da Influenza, os quais são semelhantes, que ocorrem através da transmissão por meio do contato com as vias aéreas e possuem uma capacidade de adaptação e replicação acelerada, provocando alta transmissibilidade [5].

A infecção pelo vírus da Influenza A (H1N1), baseia-se em dois eventos, sendo no dano celular primário ou citotóxico direto pela ação viral e na liberação de citocinas e mediadores inflamatórios secundários. Já a fisiopatologia do COVID-19, apresenta-se ainda em estudo, mas tem evolução análoga ao vírus da Influenza. Em relação aos achados histopatológicos, tem-se presença de membrana hialina, infiltrado com células mononucleares e células gigantes, ocorrendo proliferação de células alveolares epiteliais do tipo II e hemorragia alveolar focal [9].

Pacientes mais idosos ou com comorbidades médicas manifestam maior risco de SRAG, por apresentar o sistema imune mais fragilizado, isso interfere na necessidade de uma recuperação através do sistema imune adaptativo e do inato mais eficiente [9].

Quadro 1 – Fatores de risco para SRAG

Fatores de risco para SRAG	
Câncer	Imunossupressão (HIV, drogas)
Doença Cardiovascular	Obesidade (IMC > 30kg/m ²) e Sobrepeso (IMC > 25kg/m ²)
Doença Renal Crônica	Doença Neurológica
Hepatopatia	Doença Pulmonar Crônica
Diabetes Mellitus	
Exames Laboratoriais associados à doença grave	
D-Dímero > 1000 ng/MI	Troponina > 2x Limite Superior da Normalidade
LDH > 245 U/L	Ferritina > 500 mcg/L
PCR > 100 mg/L	CPK > 2x Limite Superior da Normalidade
Linfopenia < 800/microL	

Adaptado: COVID-19: Clinical Features, UpToDate, 2021

CLASSIFICAÇÃO DOS TIPOS DE INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA

A insuficiência respiratória pode ser dividida entre hipoxêmica, hipercápnica ou mista, quando há sobreposição das duas primeiras causas [7,13].

- Tipo 1 - Hipoxêmica (PaO₂ < 60 mmHg): A insuficiência respiratória hipoxêmica ocorre devido a uma alteração das trocas gasosas pulmonares, geralmente por dano alveolar, levando à oxigenação sanguínea deficitária. Ocorre devido a alteração na relação ventilação/perfusão (V/Q), efeito shunt, espaço morto ou na alteração da difusão dos gases pela membrana alveolocapilar. Uma das formas de estimar o grau de acometimento pulmonar é utilizar o índice de oxigenação (relação PaO₂ / FiO₂) e graduar a hipoxemia. Exemplos de distúrbios hipoxêmicos são: Pneumonias, Edema Agudo de Pulmão, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), Embolia Pulmonar, dentre outros [7,13].

- Tipo 2 - Hipercápnica ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$): A insuficiência respiratória hipercápnica ocorre quando a ventilação alveolar não pode ser mantida em valores satisfatórios para determinada demanda metabólica, havendo, então, o aumento da PaCO_2 para valores maiores que 45 mmHg. A pressão parcial de CO_2 pode se elevar tanto quando há aumento de sua produção (em um contexto de sepse, por exemplo) ou quando há redução de sua eliminação, por redução do volume-minuto alveolar (DPOC). O aumento da produção de CO_2 raramente resulta em hipercapnia importante devido aos mecanismos de compensação. Porém, a hipoventilação alveolar altera com mais facilidade a PaCO_2 , sendo a principal causa de hipercapnia. Essa hipoventilação pode ser decorrente de um distúrbio pulmonar ou depressão do centro respiratório medular. Exemplos de distúrbios hipercápnicos são: Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), Asma, Doenças Neuromusculares, dentre outros [7,13].

MANEJO

A SRAG é uma condição grave, que pode evoluir de forma rápida para complicações respiratórias e para óbito. Por esse motivo, os pacientes com tal diagnóstico devem ser internados para tratamento hospitalar, na enfermaria ou nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) [1,13].

O manejo de pacientes com SRAG inclui:

1. Suplementação de oxigênio como medida de suporte se hipoxemia
2. Abordagem direcionada ao fator precipitante
3. Considerar ventilação não invasiva (VNI), se:
 - Dispneia moderada a grave, frequência respiratória (FR) 24-30 irpm
 - Sinais de aumento do trabalho respiratório (Ex.: Uso de musculatura acessória)
 - Alterações gasométricas: $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ou piora em relação ao basal em retentores crônicos
 - Hipoxemia grave (relação $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$).
4. Considerar Intubação Orotraqueal nos casos refratários ao manejo não invasivo

OXIGENOTERAPIA

A suplementação de oxigênio é uma medida de suporte realizada para casos de insuficiência respiratória aguda hipoxêmica. Em relação ao alvo de oxigenação, ainda não se tem uma evidência robusta que indique um nível específico de saturação alvo a repor oxigênio. Dessa forma, na prática clínica, é comum notar ofertas de oxigenoterapia em titulações acima do nível terapêutico.

Sabe-se que quantidades excessivas de oxigênio aumentam o estresse oxidativo, causando dano celular, que está diretamente relacionado ao tempo e à quantidade de oxigênio fornecida. Por exemplo, com uma FiO₂ de 100% pode-se evidenciar toxicidade pulmonar em 24 horas [6,11].

Nos últimos 5 anos, cada vez mais os estudos têm apontado alvos mais conservadores de oxigenação em pacientes com insuficiência respiratória. O ensaio clínico multicêntrico e randomizado HOT-ICU (2021) traz uma comparação entre metas de PaO₂, evidenciando que não houve diferença significativa de mortalidade com alvo de PaO₂ de 60mmHg contra uma meta mais liberal de 90mmHg [4].

Os protocolos orientam um alvo de SpO₂ em uma faixa que varia entre 90 a 96% com individualização de acordo com o paciente. Por exemplo, em se tratando de um indivíduo portador de DPOC, é interessante um alvo menor (88 a 92%) para evitar depressão respiratória; enquanto, em gestantes, pode ser necessária uma SpO₂ alvo maior [4,11].

Quadro 2 – Dispositivos de Oxigenoterapia Não Invasivos

Dispositivo	FiO ₂	Principais indicações
Cateter nasal de O₂	Cada L/min aumenta em 3 a 4% a FiO ₂ Ex.: 3 L/min, FiO ₂ de 30 a 34% Uso de baixos fluxos, máximo: 5L/min	Casos menos graves. Qualquer IRpA sem shunt como mecanismo predominante
Máscara facial de Venturi	Mistura ar-oxigênio FiO ₂ definida (24 a 50%) Uso de altos fluxos	Necessidade de precisão de titulação de FiO ₂ , Exacerbação de DPOC ou IRpA mista
Máscara facial de aerossol	Combinações variáveis de O ₂ e fluxos moderados	Qualquer IRpA hipoxêmica não refratária a O ₂
Máscara facial com reservatório	Alta concentração (90 a 100%) de O ₂ e altos fluxos	IRpA hipoxêmica com predomínio de shunt (SDRA, pneumonia grave)

Adaptado: Medicina de Emergência: abordagem prática, 2020.

FECHAMENTO CASO CLÍNICO

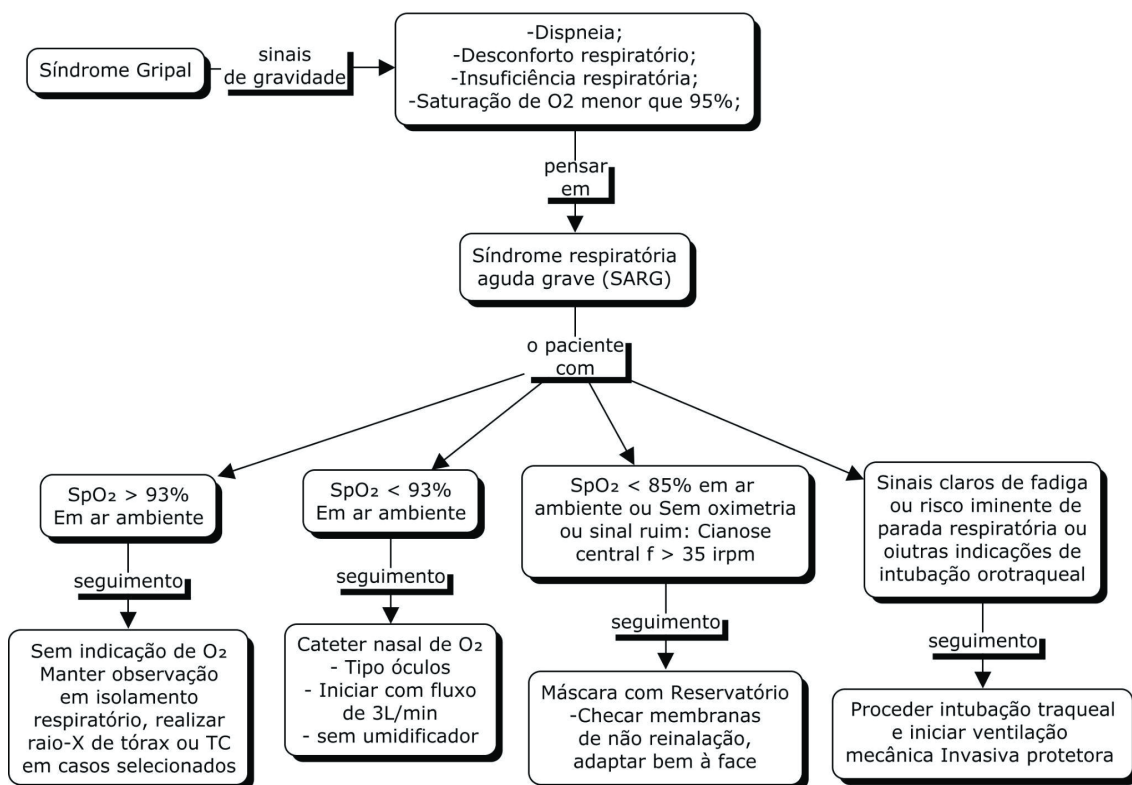
Trata-se de um caso de Síndrome Gripal com indicação formal de internamento hospitalar por quadro de SRAG. Foram solicitados exames complementares, com detecção positiva de PCR para SARS-CoV-2, e prescrição de oxigenoterapia com catéter nasal, com titulação de oxigênio para um alvo de saturação de 93% sem sinais de desconforto respiratório. Iniciada profilaxia para tromboembolismo venoso e mantida oxigenoterapia com cateter nasal de baixo fluxo. Como se trata de um caso com diagnóstico de COVID-19 com necessidade de oxigenioterapia foi iniciado corticóide (dexametasona). Durante evolução do quadro, ocorreu piora na demanda de O₂, sendo iniciado suporte com máscara reservatório e ventilação não invasiva intermitente, além da internação em UTI.

Nos dias seguintes, realizado desmame gradual de oxigenoterapia e mantido uso de VNI intermitente, evoluindo com melhora progressiva dos parâmetros respiratórios e consequente alta hospitalar sem necessidade de oxigenioterapia domiciliar [6,11].

TAKE HOME MESSAGE

- O tratamento de síndromes respiratórias agudas envolve um adequado suporte clínico, identificação do fator precipitante e tratamento direcionado
- A oxigenoterapia em excesso pode ser deletéria
- A avaliação de oxigenoterapia no paciente com SRAG é fundamental, porém alvos maiores que o usual (97, 98% de SpO₂) não provocam uma melhora significativa em relação ao desfecho de tempo de internação ou mortalidade-
- É indicado o menor alvo possível de Fio₂ mantendo uma saturação adequada e sem sinais clínicos de desconforto respiratório

QUADRO RESUMO



Autoria: Mateus Lacerda Lima, Pablo Antero Gomes de Matos, Mauro Henrique Nascimento Ramalho Filho. 2022.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DE SOUZA, Heraldo Possolo et al. Abordagem inicial do paciente grave. In: **Medicina de Emergência: Abordagem Prática [14.ed.]**. Manole, 2020
2. ARAUJO, Kamilla Leis Rodrigues de et al. Fatores associados à Síndrome Respiratória Aguda Grave em uma Região Central do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 4121-4130, 2020
3. CAMPOS, Nataly Gurgel; DA COSTA, Rayana Fialho. Alterações pulmonares causadas pelo novo Coronavírus (COVID-19) e o uso da ventilação mecânica invasiva. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 8, n. 1, p. 1-3, 2020
4. ICU-ROX INVESTIGATORS AND THE AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND INTENSIVE CARE SOCIETY CLINICAL TRIALS GROUP. Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 11, p. 989-998, 2020
5. BRANDÃO NETO, Rodrigo Antonio et al. Infecção pelo vírus Influenza e coronavírus (COVID19) In: **Medicina de emergência: abordagem prática [14. ed.]**. Manole, 2020
6. MACKLE, Diane et al. Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU. 2020
7. MARINO, Paul L. **The ICU book**. Lippincott Williams & Wilkins, 2007
8. MCINTOSH, Kenneth; HIRSCH, Martin S.; BLOOM, Allyson. COVID-19: Clinical features. **UpToDate. Post TW (ed): UpToDate**, Waltham, MA, 2021
9. MCINTOSH, Kenneth; HIRSCH, M.; BLOOM, A. Severe acute respiratory syndrome (SARS). **UpToDate. Post TW (ed): UpToDate**, Waltham, MA, 2021
10. PAL, Mahendra et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): an update. **Cureus**, v. 12, n. 3, 2020
11. SCHJØRRING, Olav L. et al. Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 14, p. 1301-1311, 2021
12. SILVA, Amanda Priscila de Santana Cabral; MAIA, Lívia Teixeira de Souza; SOUZA, Wayner Vieira de. Síndrome Respiratória Aguda Grave em Pernambuco: comparativo dos padrões antes e durante a pandemia de COVID-19. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 4141-4150, 2020
13. MARINO, Lucas Oliveira et al. Ventilação mecânica na emergência. In: **Medicina de Emergência: Abordagem Prática [14.ed.]**. Manole, 2020

POLUIÇÃO E OS IMPACTOS NA SAÚDE

Carol Anne da Silva Fernandes, Ivna Maria de Oliveira Morais, Maria Lúcia Bueno Garcia

INTRODUÇÃO

Poluição do ar é um dos maiores riscos globais para a saúde pública e para o ecossistema, envolvendo alta morbimortalidade e expressivos gastos em saúde e em aspectos sociais. Apesar de seu impacto deletério, este tema é pouco abordado na formação de profissionais da saúde, contribuindo para restrito conhecimento diagnóstico e preventivo, afetando o prognóstico das lesões consequentes a sua exposição [1,2].

O conceito de poluição pode ser compreendido como o aparecimento de substâncias nocivas aos seres vivos no ambiente, de natureza sólida, líquida ou gasosa. Tais poluentes são gerados a partir de atividades humanas, prejudicando a qualidade dos recursos utilizados para a sobrevivência da própria espécie. Essa quebra no equilíbrio da relação entre o homem e a natureza é o foco de inúmeras discussões, principalmente após a constatação de mudanças climáticas e do aquecimento global [2,3].

Conquanto as impurezas presentes no ar consequentes da queima de combustíveis fósseis afetem a saúde há séculos, estudos detalhados acerca desse tema surgiram apenas a partir do século XX devido aos episódios agudos de picos de poluição, como o Grande Nevoeiro em Londres, em 1952, responsável pelo óbito de aproximadamente 12.000 pessoas. Então, a sociedade compreendeu e admitiu os efeitos deletérios da poluição à saúde, tornando-se, assim, um problema de saúde pública [4].

CASO CLÍNICO

SBM, 8 anos. Mãe traz o filho à Unidade Básica de Saúde (UBS) referindo que ele está novamente com falta de ar e “chiadeira” de peito. Disse que ele tem essas crises desde os 3 anos de idade. As crises iniciam geralmente à noite com tosse seca, evoluindo para falta de ar e “chiadeira” de peito, sem febre. Faz uso irregular de “bombinhas” prescritas no Posto de Saúde durante as crises. Refere que a criança é obrigada a faltar na escola por causa das crises, principalmente durante o inverno. Há 5 anos, mudaram-se para a periferia de São Paulo em uma avenida central. Refere que a casa é bem ventilada, mas mantém as janelas fechadas porque as cortinas ficam cheias de poeira preta ao final do dia. Faz a limpeza com pano molhado para não deflagrar crises no filho. Ao exame físico: PA 135x80 mmHg, FC 110 bpm, TAX 36,8° C, FR 24 IRPM, SatO₂ 91% em ar ambiente, ortopneia, discreta cianose de lábios, roncosp audíveis externamente, expiração prolongada e tiragem supraclavicular. MV diminuídos bilateralmente com roncosp e sibilos.

DISCUSSÃO

A melhora do saneamento público, higiene e vigilância sanitária trouxeram queda nas taxas de poluição da água e do solo. Porém, ainda é expressiva no mundo atual a contaminação da água decorrente da infiltração de pesticidas e fertilizantes químicos utilizados em atividades agrícolas; do vazamento de petróleo, seja na exploração ou no transporte; e de esgotos domésticos, tanto pela falta de saneamento básico quanto pelo descarte inadequado de produtos utilizados e de lixo, em especial em países em desenvolvimento. Os mecanismos de lesão pela poluição do solo e da água podem ser diretos e indiretos. Por ação direta, cita-se a transmissão de doenças como hepatites tipo A e E, cólera ou outras infecções gastrointestinais, intoxicações por produtos tóxicos descartados ou até pelo consumo de animais contaminados, devido à biomagnificação, processo definido pelo acúmulo progressivo na concentração de um contaminante a cada nível de cadeia alimentar. Por ação indireta, cita-se o dano à vida marinha, o processo de eutrofização, decorrente do aumento de matéria orgânica resultando em diminuição da oxigenação e da quantidade de luz ofertadas aos seres vivos do ecossistema aquático. Em face disso, diferentes espécies não conseguem sobreviver ao ambiente, e, também, o meio passa a ser habitado por bactérias anaeróbicas e por algas tóxicas [3].

Dentre os tipos de poluentes, a poluição do ar permanece como a principal causa de anos de vida perdidos por morte prematura ou incapacidade (DALY: *Disability Adjusted Life Years*), podendo atingir DALY entre 2 a 8 anos a depender da toxicidade relacionada ao tipo e ao tamanho dos poluentes, dispersão no ar, tempo de exposição, idade e sensibilidade do indivíduo [3].

A poluição atmosférica é uma mistura de gases e de partículas orgânicas e inorgânicas suspensas no ar. Dentre eles, podemos citar monóxido de carbono, ozônio, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAH do inglês “*polycyclic aromatic hydrocarbons*”) e material particulado (PM, do inglês “*particulate matter*”). Quanto menor for o PM, mais tóxico, pois permite maior penetração no corpo humano. São eles: partículas inaláveis $PM_{\leq 10\mu m}$ de diâmetro aerodinâmico (PM_{10}) e particulados finos ($PM_{\leq 2,5\mu m}$, $PM_{2,5}$), que atingem as vias aéreas inferiores; particulados ultrafinos ($PM_{\leq 1\mu m}$) podem ultrapassar a membrana alvéolo-capilar e atingir os sistemas corpóreos internos. No Brasil, estima-se que para cada aumento de $10\mu g/m^3$ de PM_{10} ocorra aumento de mortalidade de até 1,6% em adultos, de 3,0% em crianças abaixo de 5 anos e em idosos (acima de 65 anos) [3].

Em relação à origem, os poluentes atmosféricos podem ser de fonte rural, na qual, predominam as queimas de biomassa (grandes queimadas de plantações, fábricas e fogão à lenha) ou de fonte urbana, onde predominam as

emissões veiculares da queima incompleta dos combustíveis. As emissões dos veículos motorizados com padrão crescente ao longo do tempo são responsáveis por aproximadamente 80% da poluição atual [4].

Como fator ambiental que potencializa o aumento de poluentes atmosféricos, podemos citar a queda da dispersão do ar, devido à baixa temperatura e umidade, ausência de ventos e inversão térmica com efeito estufa. Além disso, essa potencialização sofre influência do caráter outdoor (externa) ou indoor (dentro de um ambiente fechado). Estudos realizados na China evidenciaram que mulheres do meio rural expostas à queima do carvão e do óleo de cozinha utilizados para fins culinários apresentaram risco aumentado de câncer de pulmão e de DPOC em nível equivalente ao da combustão de biomassa “*outdoor*”. Esses resultados foram atribuídos à maior exposição a PM e PAH carcinogênicos “*indoor*” em comparação às mulheres urbanas [4].

O tempo de exposição à poluição pode ser de curta duração (aguda) e de longa duração (crônica) contínua ou com períodos de picos. A curta exposição induz eventos agudos cutâneos de pele e de mucosas do sistema tegumentar e eventos respiratórios. Os efeitos respiratórios podem ser reversíveis, caracterizados por ardor ocular, prurido, tosse, falta de ar, respiração ruidosa, exacerbação de asma e bronquite, responsáveis por altas taxas de hospitalização por desfechos respiratórios, isquêmicos cardíacos e cerebrais. A exposição prolongada e contínua traz poucos sintomas no início, porém é constante e progressiva podendo levar a danos irreversíveis inflamatórios e/ou neoplásicos, como envelhecimento de pele, psoríase, urticária e eczema crônicos, além de nódulos em cordas vocais, fibrose alveolar, bronquiectasias, potencialização da aterosclerose e processos degenerativos cardíacos e cerebrais como hipertensão, insuficiência cardíaca, autismo, Alzheimer e Parkinson [1].

Assim como outros tipos de poluição, a poluição sonora também é um problema fortemente associado às grandes cidades e à queda da qualidade de vida. Essa problemática compromete diretamente a função auditiva e indiretamente potencializa morbidades decorrentes do estresse por ruídos como hipertensão, insuficiência cardíaca, alteração na aprendizagem e IAM [3,5].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

Foi apresentado um caso clínico sobre falência respiratória em criança, ressaltando ambiente e tempo de exposição. O paciente apresenta alterações nos dados vitais, além de sinais de falência respiratória com tosse e ruídos pulmonares. Os eventos foram deflagrados pela exposição a poluentes atmosféricos.

No caso agudo da criança, a alteração climática associada ao aumento da poluição urbana “*outdoor*” de fonte veicular, deflagrou uma crise típica de asma.

Os fatores ambientais responsáveis foram: morar próximo a uma via de alto fluxo veicular e intenso tráfego, período de inverno com baixa umidade e efeito estufa com retenção de poluentes do ar associados à hipersensibilidade brônquica inerente à criança. É um caso de falência respiratória aguda grave, recorrente, ainda totalmente reversível e com bom prognóstico se adequadamente tratado. Do contrário, poderá evoluir para quadro sequelar respiratório na fase adulta. Neste caso, não basta prescrever medicações para a asma, sendo importante esclarecer os familiares do componente ambiental como causador das crises e, em parceria, estudar alternativas plausíveis de menor exposição aos poluentes veiculares [1,3,4].

Diante do caso clínico, constatamos inflamação do sistema respiratório inferior. Estudos epidemiológicos evidenciam o aumento expressivo de internações por eventos pulmonares agudos ou crônicos agudizados em situações de aumento de poluição atmosférica. Fisiopatologicamente, os poluentes atmosféricos diminuem as defesas respiratórias alterando o transporte mucociliar, a densidade, a qualidade e a quantidade de muco; diminuem os antioxidantes e deflagram inflamação das vias aéreas e alvéolos, predispondo a remodelação brônquica e alveolar, a eventos de hipersensibilidade de vias aéreas superiores, inferiores e a infecções [3].

TAKE HOME MESSAGE

A poluição em suas diversas formas é um problema global, urgente e importante de saúde pública e dos ecossistemas. Minimizar a situação acarretará impacto significativo na saúde da população e no meio ambiente, sendo importante atualizar-se sobre as medidas e estratégias que existem na nossa cidade/estado/país para controle de poluentes.

Medidas como o uso de filtros em fábricas e usinas, catalisadores em automóveis e até mesmo o incentivo ao uso de meios de transporte mais sustentáveis (bicicletas, transportes coletivos) poderiam ser alternativas para amenizar a poluição atmosférica. Outrossim, o descarte adequado de óleo de cozinha, do lixo e a não utilização de pesticidas e herbicidas ajudam a preservar o ecossistema aquático. Finalmente, para o controle da poluição sonora faz-se necessária a conscientização individual e do Poder Público para desenvolver soluções para o controle de ruídos.

Não existem níveis seguros de poluentes, pois, mesmo respeitando os limites preconizados pelos órgãos públicos, estudos demonstram que ainda ocorrem danos à saúde. É crucial a necessidade de uma aliança entre a Ciência e as Políticas Públicas no intuito de controle de emissões de poluentes cada vez mais rígido e propostas de fontes energéticas e modelos de desenvolvimento

que afetem menos o ecossistema para permitir longevidade com qualidade equilibrada com os fatores econômicos e sociais [1].

QUADRO RESUMO

Poluição e seus impactos na saúde

Poluição	Causas	Consequências
Poluição atmosférica	Fumaça de indústrias, de carros, de queimadas	DPOC, asma, doenças CV, diabetes, demência
Poluição da água e solo	Contaminação por esgotos, óleos, detergentes, pesticidas	Intoxicações, hepatites A e E, cólera, outras infecções gastrointestinais
Poluição Sonora	Ruídos que ultrapassem o limite auditivo normal	Estresse, insônia, doenças cardiovasculares, alterações na aprendizagem

FERNANDES, C.A da S, MORAIS, I.M.O, GARCIA, M.L.B, 2022

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OLMO, N. R. S.; SALDIVA, P. H. N.; BRAGA, A. L. F.; LIN, C. A.; SANTOS, U. P.; PEREIRA, L. A. A. - A review of low-level air pollution and adverse effects on human health: implications for epidemiological studies and public policy - Clinics, [S.L.], v. 66, n. 4, p. 681-690, 2011
2. VORMITAGG, E.M.P.A.A., et al. Avaliação do impacto da poluição atmosférica no Estado de São Paulo sob a visão da saúde. Instituto Saúde e Sustentabilidade. Setembro, 2013. Disponível em: Home - Instituto - Saúde e Sustentabilidade (saudeesustentabilidade.org.br)
3. MANISALIDIS, I.; STAVROPOULOU, E.; STAVROPOULOS, A.; BEZIRTZOGLU, E. - Environmental and Health Impacts of Air Pollution: a review - Frontiers In Public Health, [S.L.], v. 8, 20 fev. 2020
4. BRUNEKREEF, B. - Air Pollution and Human Health: From Local to Global Issues - 1877-0428 © 2010 Beijing Forum. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved
5. KRUIZE, H.; VAN KAMP, I.; BERG, M. V. D.; VAN KEMPEN, E.; WENDELVOS, W.; RUIJSBROEK, A.; SWART, W.; MAAS, J.; GIDLOW, C.; SMITH, G. - Exploring mechanisms underlying the relationship between the natural outdoor environment and health and well-being – Results from the PHENOTYPE project - Environment International, [S.L.], v. 134, p. 105173-105183, Jan. 2020

RASTREAMENTO E TRATAMENTO DE TRANSTORNOS RELACIONADOS AO ÁLCOOL

Pedro Barroso Girão, Jurandir Mota Picanço, Alexandre Menezes Sampaio

INTRODUÇÃO

O uso de álcool é uma das principais causas de morte evitável pelo mundo, relacionado a 03 milhões de mortes por ano e ao quinto fator de risco para morte prematura e incapacidade [7]. Ainda, impacta negativamente na economia (ex: perda de produtividade) e na sociedade (ex: aumento da violência). Com isso, análises mostram que, dentre todas as substâncias, o álcool é a que acarreta maior risco global para usuários e para a população em geral [3].

De acordo com o 3º Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira [8], cerca de dois terços dos brasileiros usaram alguma bebida alcóolica alguma vez na vida. Nos 30 dias que antecederam a pesquisa, 30% dos brasileiros (46 milhões de pessoas) tinham tomado pelo menos uma dose de bebida. Desse total, cerca de 2,3 milhões pessoas tinham sinais de dependência.

Com isso, evidencia-se a importância do rastreamento e tratamento do transtorno relacionado ao uso do álcool, especialmente na atenção primária de saúde, porta de entrada para a maioria dos brasileiros.

CASO CLÍNICO

Mulher, 42 anos, procurou assistência médica na unidade básica para exames anuais. Quando perguntada sobre o uso de álcool, relatou que bebia diariamente 03 a 04 cervejas após o trabalho, mas que com frequência tinha desejo intenso de beber, aumentando para cerca de 08 a 10 cervejas por dia. Relata que já tentou cessar por duas vezes o consumo, sem sucesso. Ela fala que frequentemente se atrasa para o trabalho devido a suas “ressacas” e que já dirigiu sobre efeito de álcool. Nega outros sintomas. No momento nega intenção de cessar o hábito. Com base nesse caso clínico, a paciente apresenta critérios para transtorno relacionado ao álcool? Qual a gravidade do transtorno? Necessita de tratamento? Qual estágio motivacional?

DISCUSSÃO

Segundo o DMS-V [1], o transtorno relacionado ao álcool é definido como um padrão mal adaptativo de uso de álcool que leva a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, em qualquer período durante 12 meses, preenchendo dois ou mais dos critérios a seguir.

Tabela 01: Critério diagnósticos

Critérios Diagnósticos

- A. Um padrão problemático de uso de álcool, levando a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativos, manifestado por pelo menos dois dos seguintes critérios, ocorrendo durante um período de 12 meses:
1. Álcool é frequentemente consumido em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido.
 2. Existe um desejo persistente ou esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso de álcool.
 3. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção de álcool, na utilização de álcool ou na recuperação de seus efeitos.
 4. Fissura ou um forte desejo ou necessidade de usar álcool.
 5. Uso recorrente de álcool, resultando no fracasso em desempenhar papéis importantes no trabalho, na escola ou em casa.
 6. Uso continuado de álcool, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados por seus efeitos.
 7. Importantes atividades sociais, profissionais ou recreacionais são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso de álcool.
 8. Uso recorrente de álcool em situações nas quais isso representa perigo para a integridade física.
 9. O uso de álcool é mantido apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado pelo álcool.
 10. Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos:
 - a. Necessidade de quantidades progressivamente maiores de álcool para alcançar a intoxicação ou o efeito desejado.
 - b. Efeito acentuadamente menor com o uso continuado da mesma quantidade de álcool.
 11. Abstinência, manifestada por qualquer um dos seguintes aspectos:
 - a. Síndrome de abstinência característica de álcool (consultar os Critérios A e B do conjunto de critérios para abstinência de álcool, p. 499-500).
 - b. Álcool (ou uma substância estreitamente relacionada, como benzodiazepínicos) é consumido para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.

Especificar a gravidade atual:

305.00 (F10.10) Leve: Presença de 2 ou 3 sintomas.

303.90 (F10.20) Moderada: Presença de 4 ou 5 sintomas.

303.90 (F10.20) Grave: Presença de 6 ou mais sintomas.

Adaptado de: *American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. American Psychiatric Publishing, ed. 5, 2013.*

É fundamental em todo paciente etilista o rastreio do uso perigoso ou de transtornos relacionados ao álcool. Isso pode ser feito na anamnese, avaliando a quantidade e a frequência da ingestão, ou por meio de ferramentas validadas, sendo as mais recomendadas as tabelas AUDIT, AUDIT-c e NIAAA. A ferramenta CAGE, apesar de popular, tem baixa sensibilidade para os transtornos leves, sendo menos recomendada.

A escala AUDIT-C vai de 0-12 pontos, sendo 0 o não uso de álcool no ano passado. Uma pontuação ≥ 4 para homens e ≥ 3 para mulheres é considerada positiva para abuso de álcool e, quanto maior a pontuação, maior a probabilidade de danos para a saúde e a segurança do paciente [4].

Tabela 02: Escala AUDIT-C

AUDIT-C					SCORE
1. How often do you have a drink containing alcohol?					
Never (0)	Monthly or less (1)	Two to four times a month (2)	Two to three times per week (3)	Four or more times a week (4)	_____
2. How many drinks containing alcohol do you have on a typical day when you are drinking?					
1 or 2 (0)	3 or 4 (1)	5 or 6 (2)	7 to 9 (3)	10 or more (4)	_____
3. How often do you have six or more drinks on one occasion?					
Never (0)	Less than Monthly (1)	Monthly (2)	Two to three times per week (3)	Four or more times a week (4)	_____

Disponível em: <http://iusbirt.org/tools/audit-c-screening-tool-overview/>

O tratamento para o abuso de álcool é fundamental, embora apenas 8% dos pacientes são tratados nos EUA. O manejo desses pacientes, especialmente nos casos mais graves, deve incluir medidas farmacológicas e não farmacológicas, sempre individualizando a terapia de acordo com o perfil do usuário. Ainda, muitos pacientes são portadores de outras comorbidades psiquiátricas, como ansiedade e depressão, ou de transtornos por outras drogas, logo, o tratamento concomitante dessas patologias é imprescindível.

No que diz respeito as terapias não farmacológicas, as terapias comportamentais são as mais efetivas, sendo as de escolha para os transtornos de abuso leves [2]. Dentre elas, a com maior eficácia é a Terapia Cognitiva Comportamental (TCC), a qual foca em mudança de comportamentos indesejados e no desenvolvimento de estratégias para enfrentamento de problemas. Outras terapias com boas evidências são a entrevista motivacional e gestão de contingência.

A terapia farmacológica constitui a intervenção de escolha nos transtornos de abuso moderados a graves ou então por desejo do paciente [2]. No entanto, é importante ressaltar que sempre se deve associar a alguma terapia não farmacológica adjuvante. Dentre as opções mais eficazes, temos como as terapias de **1ª linha** o Naltrexone (medicação de escolha) [2] e Acamprosato, sendo o primeiro com maior poder de redução do consumo abusivo e menos fissura, e o último com maior poder de induzir abstinência. O Dissulfiram é uma medicação de segunda linha muito usada no Brasil devido ao baixo custo e acessibilidade, porém possui baixa eficácia. Outras medicações com potencial promissor são os anticonvulsivantes, como o Topiramato e Gabapentina, mas que ainda precisam de estudos maiores [6].

Ainda, é importante acompanhar as metas do tratamento, já que a abstinência total nem sempre é o melhor parâmetro para avaliar a resposta de

uma intervenção, tendo em vista que desconsidera reduções importantes no consumo da bebida, além do que alguns pacientes não desejam esse objetivo. Com isso, a Organização Mundial de Saúde preconiza a redução de 02 níveis em sua escala de risco (ex: de alto risco para baixo risco).

Tabela 03: World Health Organization Drinking Risk Levels

	World Health Organization Drinking Risk Levels (for males)			
	Low Risk	Medium Risk	High Risk	Very High Risk
Drinks per day (in grams)	1 to 40 g	41 to 60 g	61 to 100 g	101+ g
Drinks per day (U.S. standard drinks, 14 grams)	0 to 3 drinks	3 to <4 drinks	4 to 7 drinks	7+ drinks
Drinks per week (U.S. standard drinks, 14 grams)	0 to 20 drinks	21 to 30 drinks	31 to 50 drinks	51+ drinks

	World Health Organization Drinking Risk Levels (for females)			
	Low Risk	Medium Risk	High Risk	Very High Risk
Drinks per day (in grams)	1 to 20 g	21 to 40 g	41 to 60 g	61+ g
Drinks per day (U.S. standard drinks, 14 grams)	0 to 1 drinks	2 to <3 drinks	3 to <4 drinks	4+ drinks
Drinks per week (U.S. standard drinks, 14 grams)	0 to <10 drinks	10 to <20 drinks	20 to 30 drinks	31+ drinks

Disponível em: www.who.int/health-topics/alcohol/

Por fim, é sempre importante avaliar sintomas de abstinência ao álcool, já que até 50% dos pacientes podem apresentá-los, os quais em geral acarretam queda importante na qualidade de vida e risco de óbito. Os sintomas podem ser de ansiedade, insônia, tremores, náuseas, convulsões e delirium tremens. A maioria dos casos não necessita de medicações ou internamento, porém quando necessário, o tratamento é feito com benzodiazepínicos, os quais reduzem os sintomas e o risco de convulsões.

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

A paciente do caso clínico preenche 05 dos critérios do DMS-V para transtorno relacionado ao álcool, de grau moderado. Com isso, pelo claro impacto negativo para a paciente, devemos oferecer tratamento para esta condição. O tratamento ideal seria a associação de medidas não farmacológicas, como a TCC, e farmacológicas, como o Naltrexone. Ainda, a paciente encontra-se no estágio de pré-contemplação. Por fim, é importante avaliar sinais de abstinência alcoólica, negados pela paciente.

TAKE HOME MESSAGE

- O álcool está diretamente relacionado a morte, incapacidade e prejuízos socioeconômicos, sendo fundamental o combate ao uso exagerado

- Todo paciente que usa álcool deve ser rastreado para o uso abusivo, por meio da anamnese ou ferramentas validadas, como o AUDIT-c
- O tratamento baseia-se em medidas não farmacológicas, como a TCC, e farmacológicas, como o Naltrexone e o Acamprosate
- Todo paciente que cessa o uso do álcool deve ser rastreado sobre sintomas de abstinência e, caso presentes, avaliar a necessidade de tratamento com benzodiazepínicos

QUADRO RESUMO

	Naltrexone	Acamprosato	Dissulfiram
Ação	Antagonista dos receptores opioides	Antagonista do receptor de glutamato	Inibidor da enzima aldeidodesidrogenase (aumenta o acetaldeído, metabólito tóxico)
Vantagens	Reduz consumo pesado Reduz fissura Poucos efeitos colaterais Dose única diária	Alta eficácia Indução mais prolongada de abstinência	Acessível Baixo custo
Desvantagens	Pouco acessível no Brasil Alto Custo Contraindicado na Insuficiência Hepática e Renal	Indisponível no Brasil	Baixa adesão medicamentosa Efeitos colaterais importantes Não reduz fissura

GIRAO, P.B, PICANÇO, J.M, SAMPAIO, A.M. 2022

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*. American Psychiatric Publishing, ed. 5, 2013
2. Knox J, Hasin DS, Larson FRR, et al. *Prevention, screening, and treatment for heavy drinking and alcohol use disorder*. *Lancet Psychiatry*; 6(12): 1054-1067; 2019
3. Witkiewitz K, Litten R Z, Leggio L. *Advances in the science and treatment of alcohol use disorder*. *Sci. Adv.* 5, eaax4043 (2019)
4. Dasarathy J, Young J, Chhatlani A, et al. *Alcohol use disorder: How best to screen and intervene*. *The Journal of Family Practice*, vol. 68, no 1, 2019
5. Batra A, Müller CA, Mann K, Heinz A. *Alcohol dependence and harmful use of alcohol-diagnosis and treatment options*. *Dtsch Arztebl Int*; 113:301–10, 2016
6. Carvalho AF, Heilig M, Perez A, et al. *Alcohol use disorders*. *Lancet*, Vol 394: 781–92, 2019

7. Rehm J, Mathers C, Popova S, et al. *Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol use disorders*. Lancet, Vol. 373:2223-2233, 2009
8. Bastos, Francisco IPM et al. (Org.). III Levantamento Nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira. Rio de Janeiro: Fiocruz/ICICT, 2017. 528 p

SARCOIDOSE

Marcos Paulo Ildefonso, Ana Letícia Sousa de Oliveira, Mauro Henrique Nascimento Ramalho Filho

INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1869 por Jonathan Hutchinson, a Sarcoidose é uma doença inflamatória crônica multissistêmica de causa desconhecida, manifestada por granulomas sarcoídeos nos órgãos acometidos. O tórax é o sítio mais afetado, envolvendo principalmente pulmão e/ou linfonodos, apesar de qualquer órgão poder ser alvo, particularmente aqueles expostos a gatilhos ambientais, como a pele e os olhos [2]. O desenvolvimento da doença clinicamente relevante depende se a inflamação granulomatosa apresenta resolução - espontaneamente ou com tratamento - ou persiste e progride para fibrose e perda funcional dos órgãos atingidos [1,2,3].

A etiopatogenia da Sarcoidose decorre da interação entre fatores ambientais, infecciosos, resposta imune desregulada e predisposição genética do indivíduo à doença, em que vários estudos têm evidenciado a associação sobretudo da classe II do HLA com a susceptibilidade à Sarcoidose [4]. A doença possui predileção pelo sexo feminino e pela raça negra, mas ocorre em todos os sexos e raças, abrangendo aspectos epidemiológicos que variam de acordo com etnia, genética e condições demográficas [1,5].

Nesse sentido, os fenótipos clínicos da sarcoidose são múltiplos, e incluem desde sintomas específicos dos órgãos acometidos, como tosse, dispneia, fadiga e dor torácica no acometimento pulmonar, a sintomas sistêmicos inespecíficos, provavelmente gerados pela liberação de mediadores inflamatórios, como o TNF-alfa. Essa variada gama de apresentações torna o diagnóstico da sarcoidose um desafio clínico, bem como o seu tratamento, o que dificulta a padronização do manejo do paciente, suscitando um enfoque multidisciplinar e individualizado para a evolução clínica e resposta terapêutica de cada indivíduo [1,2].

CASO CLÍNICO

Paciente feminino, negra, 35 anos, procedente do interior do Ceará, trabalha em fábrica de tijolos, iniciou há cerca de 3 meses quadro de tosse seca, dispneia aos grandes esforços, fadiga e dor torácica. Procurou assistência por ter notado piora dos sintomas, atrapalhando suas atividades diárias, além do surgimento de febre não aferida e nódulos em membros inferiores. Médico assistente não notou alterações significativas na ausculta cardiopulmonar, com exames admissionais mostrando ECG sem alterações, porém radiografia de tórax evidenciando aumento mediastinal e discreto infiltrado perihilar.

DEFINIÇÃO

A Sarcoidose é uma doença granulomatosa de etiologia desconhecida que afeta qualquer órgão, mas envolve o pulmão e os linfonodos intratorácicos em mais de 90% dos casos. A pele e os olhos constituem sítios também clinicamente relevantes, e são afetados em 20 a 40% dos casos, sendo a pele o local mais propício para captura de antígenos fora do trato respiratório [6,9].

A gênese da sarcoidose ainda é incerta, mas há a associação entre fatores genéticos, como polimorfismos de HLA classe I e II, fatores ambientais e hábitos de vida, como uso de inseticidas, exposição à fumaça e ao mofo, condições sociodemográficas e de trabalho, e fatores infecciosos, como infecção por vírus, bactérias e fungos [2,6]. A susceptibilidade genética, associada à exposição a tais fatores, relaciona-se com a desregulação da resposta imune, a qual conflui em um processo inflamatório para eliminar o antígeno agressor. Assim, desencadeia-se a inflamação granulomatosa, mediada pelo acúmulo de células TCD4 do tipo Th1, e a condição pode evoluir para fibrose. No entanto, o desfecho fibrótico ocorre em menos de 20% dos doentes [1,6].

Ademais, infecções oportunistas (IOs) são raras no contexto da Sarcoidose, ocorrendo mesmo em pacientes não tratados, sendo a Aspergilose a principal. Tuberculose e outras infecções micobacterianas podem mimetizar a sarcoidose, e IOs extrapulmonares são frequentemente diagnosticadas erroneamente como novos focos da doença, como nos casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) e Criptococose [7,8].

EPIDEMIOLOGIA

Por possuir múltiplos fenótipos clínicos, a epidemiologia da Sarcoidose torna-se dificultada. 50% dos pacientes diagnosticados nunca manifestam a doença, e 30% deles apresentam remissão espontânea [6]. Em relação ao prognóstico, a doença recente (menos do que 2 anos) geralmente é autolimitada, enquanto o maior tempo de sintomas (acima de 2 anos) está associado a pior prognóstico [10]. A doença é mais grave em determinados grupos étnicos, sendo mais comuns em negros do que em brancos, e a prevalência é maior no sexo feminino, o qual possui maior exposição cutânea e menos exposição inalatória do que o masculino [9].

A idade média do diagnóstico concentra-se em torno dos 50 anos, e é mais frequente em adultos jovens do sexo feminino, com idade maior que 45 anos, exceto em negros, em que a maior prevalência da doença atinge pico entre os 30 e 39 anos [6]. Pacientes negros com sarcoidose evoluem com pior função pulmonar, mais dispneia, e maior densidade do granuloma pulmonar do que brancos, e quanto às manifestações extrapulmonares, lúpus pérmio é a

lesão cutânea mais característica de sarcoidose, e é mais prevalente na raça negra. Já o eritema nodoso, lesão cutânea inespecífica (sem granulomas), é mais frequente em caucasianos [10].

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico da Sarcoidose é amplamente heterogêneo, e varia com sexo, idade, duração dos sintomas, extensão da lesão e órgão ou sistema acometido. Nesse sentido, o paciente pode ir de assintomático (50% dos diagnosticados nunca manifestam sinais e sintomas clínicos), ao estado de doença progressiva recidivante (cerca de 25% dos afetados) [2,6].

A Sarcoidose extrapulmonar geralmente está associada à pulmonar, sendo registrada em 30% dos pacientes [10]. O envolvimento pulmonar é o que confere maior morbimortalidade à doença, e isso se deve sobretudo à fibrose pulmonar relacionada à sarcoidose, a qual pode levar indiretamente à morte, causando várias outras condições pulmonares letais, como micetoma pulmonar, bronquiectasia e hipertensão pulmonar associada à Sarcoidose [6].

Tosse seca, dispneia e dor torácica estão presentes em um terço dos pacientes, e queixas inespecíficas também podem ser relatadas, como febre, emagrecimento e fadiga, esta última mais particularmente em mulheres, e está muito relacionada à piora da qualidade de vida [2,10].

Hipercalemia, hipercalcúria e suas manifestações, incluindo cálculos renais e insuficiência renal, podem surgir em decorrência do metabolismo anormal do cálcio na sarcoidose (que advém, sobretudo, da produção enzimática por parte de macrófagos granulomatosos), com resultante nefrocalcinose ou nefrolitíase [2,10].

PADRÃO HISTOLÓGICO E RADIOLÓGICO

Histologicamente, a Sarcoidose é caracterizada pela presença de granulomas de células epitelióides não necrosantes nos órgãos afetados. No pulmão, eles estão localizados principalmente nas vias linfáticas da pleura, septos interlobulares e feixes broncovasculares [2].

A radiografia simples de tórax identifica cinco estágios de envolvimento intratorácico na sarcoidose, os quais ajudam a orientar a fase da doença, os seguimentos de manejo diagnóstico e de tratamento [10].

- Estágio 0: Exame normal (outros órgãos estarão acometidos)
- Estágio 1: Linfadenomegalia hilar, sem acometimento pulmonar
- Estágio 2: Linfadenopatia hilar e mediastinal com anormalidades no parênquima pulmonar, geralmente com padrão intersticial difuso.
- Estágio 3: Infiltrado no parênquima pulmonar sem fibrose e sem

linfonodomegalia intratorácica

- Estágio 4: Sinais de fibrose pulmonar

DIAGNÓSTICO E MARCADORES DE ATIVIDADE DA DOENÇA

O diagnóstico da Sarcoidose não é padronizado, mas está pautado na presença de características clínico-radiológicas compatíveis, evidências histológicas de granuloma epitelióide não caseoso e exclusão de outras doenças granulomatosas. Linfadenopatia hilar bilateral assintomática é quase sempre causada por sarcoidose, e a biópsia deve ser obtida sempre que possível, exceto em pacientes com alta suspeição clínica da doença. Em pacientes em que a biópsia é necessária, recomenda-se a amostragem de linfonodo guiada por EBUS (ultrassonografia endobrônquica) ao invés de mediastinoscopia [2,7].

Nesse sentido, três síndromes são bastante sugestivas do diagnóstico de Sarcoidose: Síndrome de Heerfordt (aumento das glândulas parótidas, paralisia de nervo craniano, uveíte e febre); Síndrome de Löfgren (clássica da fase inicial da doença, compreende os achados de adenomegalia hilar bilateral, poliartralgia, eritema nodoso e febre); e combinação de lesões do parênquima pulmonar, lúpus pérnio e lesões císticas dos pequenos ossos das mãos e dos pés [8, 10].

O envolvimento cardíaco corresponde a 85% das mortes por sarcoidose. Sob esse viés, é necessário realizar ECG basal para triagem e investigar sintomas de palpitação, dor torácica e síncope, visto que esses sinais e sintomas aumentam muito a probabilidade de sarcoidose cardíaca e risco de morte súbita. Exame oftalmológico para rastreamento e identificação de fatores de risco para sarcoidose ocular também são necessários, sendo a uveíte anterior aguda o achado mais comum [10].

Teste de creatinina sérica basal e teste de fosfatase alcalina sérica inicial são sugeridos, respectivamente, para rastreamento de sarcoidose renal e hepática em pacientes que não apresentam sintomas renais ou hepáticos estabelecidos. Dosagem sérica de cálcio e análise de urina para medida do cálcio de 24 horas são importantes para avaliar metabolismo do cálcio e verificar se a reposição de vitamina D é oportuna [7].

Dessa forma, uma vez estabelecido o diagnóstico de sarcoidose, a avaliação inicial da doença deve incluir histórico clínico detalhado (adicionando exposição ocupacional e ambiental); exame físico; radiografia torácica; teste de função pulmonar (incluindo espirometria, capacidade de difusão pulmonar para CO e teste de exercício); hemograma; dosagem sérica de cálcio, enzimas hepáticas, ureia e creatinina; medida do cálcio na urina de 24h; ECG, holtercardiograma e ecocardiograma; exame oftalmológico e PPD [10].

TRATAMENTO

Não há tratamento padronizado para a doença, e, após o diagnóstico, deve ser avaliado se a doença é progressiva ou estável, e se é predominantemente inflamatória ou fibrótica, ponderando, assim, a viabilidade do tratamento e qual sua especificidade em cada caso. Após introduzido, o tratamento é continuado por 9 a 12 meses, ou mais, se a doença apresentar recidiva. De maneira geral, a doença pulmonar é a recomendação mais frequente para o tratamento prolongado [2].

Os Corticosteroides são usados como tratamento de primeira linha da Sarcoidose, a fim de minimizar a inflamação granulomatosa. Todavia, estão muito associados a efeitos colaterais que superam os benefícios [6]. Agentes antissarcoidose poupadores de glicocorticoides, como Metotrexato (o mais utilizado), Azatioprina, Leflunomida, Micofenolato e Hidroxicloroquina, são empregados no tratamento de segunda linha e indicados, usualmente, para pacientes com a forma progressiva da doença ou intolerantes a Corticosteroides. Drogas antifator de necrose tumoral alfa (anti-TNF alfa), como Adalimumabe e Infliximabe, têm tido eficácia demonstrada na literatura, e atuam como fármacos de terceira linha, sendo mais reservados a pacientes com doença persistente e refratários ao tratamento imunossupressor clássico, ou que possuem sarcoidose com risco orgânico ou de vida [2,10].

FECHAMENTO CASO CLÍNICO

Foi solicitada investigação para Tuberculose Pulmonar (teste rápido molecular em escarro negativo), e Tomografia de Tórax evidenciou adenomegalias hilares bilaterais associada a infiltrado parenquimatoso sem sinais de fibrose. Realizada biópsia dos linfonodos via broncoscopia, com histopatológico mostrando granulomas de células epitelióides não necrosantes, podendo corresponder a Sarcoidose a depender do contexto clínico. Iniciado corticoterapia oral, com paciente tendo melhora dos sintomas em acompanhamento ambulatorial.

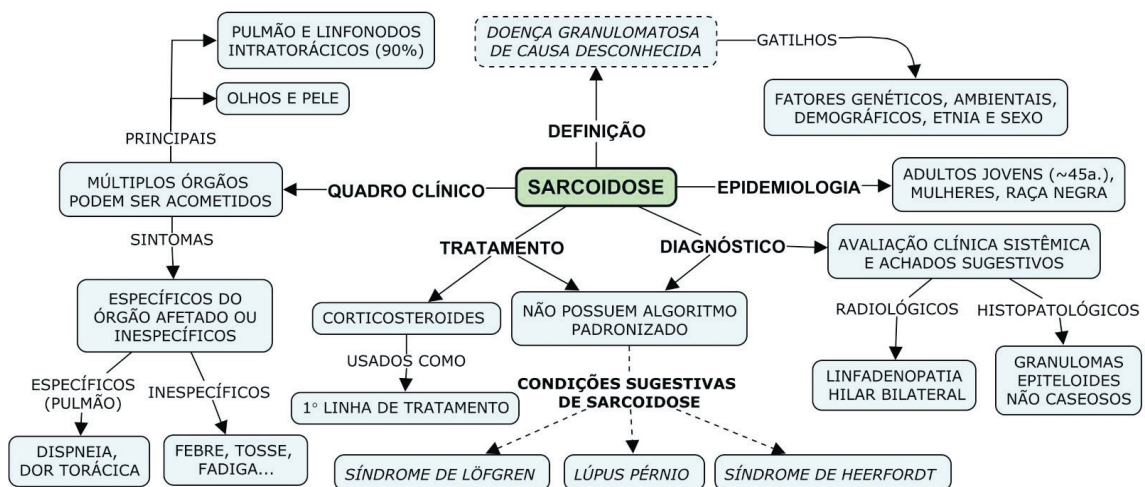
TAKE HOME MESSAGE

- Sarcoidose é uma doença granulomatosa de causa desconhecida, que forma granulomas não caseosos nos órgãos atingidos
- Os gatilhos da doença envolvem fatores ambientais, genéticos, demográficos e étnicos, e acomete mais adultos jovens do sexo feminino e a raça negra
- Apesar de multissistêmica, a doença atinge sobretudo os pulmões e linfonodos intratorácicos em mais de 90% dos casos
- Lesões cutâneas e oculares são as principais manifestações

extrapulmonares

- A doença pode ser assintomática com remissão espontânea ou evoluir para fibrose com quadro letal
- Ainda não há algoritmo padronizado para diagnóstico e tratamento
- Achados clínicos sugestivos, radiológicos (linfadenopatia hilar bilateral) e histopatológicos (granulomas epitelióides não caseosos) são necessários para o diagnóstico
- A Corticoterapia, apesar de gerar efeitos tóxicos relevantes, ainda é o tratamento de primeira linha para a Sarcoidose

QUADRO RESUMO



Autoria: ILDEFONSO, M.P; OLIVEIRA, A.L.S; RAMALHO FILHO, M. H. N. 2022

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DRENT, Marjolein; CROUSER, Elliott D.; GRUNEWALD, Johan. Challenges of sarcoidosis and its management. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 11, p. 1018-1032, 2021
2. SPAGNOLO, Paolo et al. Pulmonary sarcoidosis. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 6, n. 5, p. 389-402, 2018
3. MARKATIS, Eleftherios et al. Cardiac sarcoidosis: diagnosis and management. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 21, n. 3, 2020
4. MORAIS, António et al. Estudo de polimorfismos genéticos do HLA (classes I e II) e do TNF- α em doentes com sarcoidose. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 14, n. 6, p. 727-746, 2008
5. HENA, Kerry Maryse. Sarcoidosis epidemiology: race matters. **Frontiers in immunology**, p. 2237, 2020
6. CULVER, Daniel A.; JUDSON, Marc A. New advances in the management of pulmonary sarcoidosis. **BMJ**, v. 367, 2019
7. CROUSER, Elliott D. et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An

- official American Thoracic Society clinical practice guideline. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 201, n. 8, p. e26-e51, 2020
8. JAMILLOUX, Yvan et al. The spectrum of opportunistic diseases complicating sarcoidosis. **Autoimmunity reviews**, v. 14, n. 1, p. 64-74, 2015
 9. JAMES, Walter Ennis et al. Clinical features of extrapulmonary sarcoidosis without lung involvement. **Chest**, v. 154, n. 2, p. 349-356, 2018
 10. RODRIGUES, Sílvia Carla Sousa. Sarcoidose. In: FARESIN, Sonia Maria *et al.* **Guia de Pneumologia: guias de medicina ambulatorial e hospitalar da epm-unifesp**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2014. Cap. 28. p. 487-502

SÍNDROME DA ANTIDIURESE INAPROPRIADA (SIAD)

Douglas de Sousa Sobral, João Pedro Benati, Viviany Pontes de Oliveira

INTRODUÇÃO

A Hiponatremia, definida por nível sérico de sódio < 135 mEq/L, é o distúrbio eletrolítico mais comum na prática clínica. A hiponatremia leve ($[Na^+] < 135$ mEq/L) ocorre em 15 a 22% dos pacientes internados; a moderada ($[Na^+] < 130$ mEq/L), em 1 a 7% destes. É importante o seu reconhecimento devido ao seu potencial de morbidade e de possível marcador de doença subjacente [2].

O interesse por essa condição clínica tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, ao ponto de justificar a mudança de seu nome, de Síndrome da Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético (SIADH) para Síndrome da Antidiurese Inapropriada (SIAD), pois nem todos os pacientes acometidos apresentam elevação nos níveis de Hormônio Antidiurético (ADH) circulante, resultante do aumento da liberação pela hipófise ou da produção ectópica. Atividade anormal do ADH nos receptores renais ou mutação genética com ativação do receptor de vasopressina V2 (V2R) foram identificados como causa de antidiurese inapropriada com níveis de ADH normais ou não mensuráveis [4].

A SIAD é condição caracterizada por hiponatremia hipotônica na qual há disfunção na diluição da urina a despeito da hiposmolaridade plasmática, na ausência de uma depleção no volume circulante efetivo, insuficiência renal, insuficiência adrenal, hipotireoidismo, vômitos prolongados ou outros estímulos fisiológicos não-osmóticos do ADH [1].

CASO CLÍNICO

Paciente, sexo feminino, 60 anos, procurou emergência devido dor precordial e dispneia iniciados há 5 semanas. Associado a esse quadro, relatava problemas na memória, adinamia, insônia, ansiedade e irritabilidade há 4 meses. Nenhum sintoma psicótico foi identificado. Negava doença cardiovascular na família. Hipertensa há 8 anos, em uso de losartana (100 mg/dia) e hidroclorotiazida (25 mg/dia). Após avaliação médica, foi descartado síndrome coronariana aguda e constatado função renal sem alterações, mas apresentava sódio de 131 mmol/L. A paciente recebeu alta com prescrição de fluoxetina 20 mg/dia.

Após 9 dias, a paciente iniciou quadro de fadiga, confusão mental, náusea e vômitos. Apresentou episódio de crise convulsiva, com duração de 1 minuto, seguida de sonolência. Foi levada à emergência, na admissão, onde

se encontrava letárgica, porém sem déficits motores focais. Pressão arterial de 210/100 mmHg. Possuía uma leve rigidez muscular generalizada, sinal de Babinski presente bilateralmente e hiperreflexia difusa. Foi realizada uma tomografia de crânio e análise do líquido, que foram normais. Radiografia de tórax e ultrassonografia do abdome normais. Exames laboratoriais: glicose de 266 mg/dL, sódio sérico de 105 mmol/L, uréia de 14 mg/dL, sódio urinário de 70 mmol/L, osmolalidade urinária de 400 mOsm/L e potássio sérico de 2.5 mmol/L. Função tireoidiana normal.

DISCUSSÃO

Fisiopatologia

O ADH atua nos receptores específicos transmembrana das células do túbulo coletor, denominados V2, ocasionando a ativação dos canais de aquaporina, reabsorvendo água livre. Na SIAD, a elevação inapropriada dos níveis de ADH é responsável por manter os canais de aquaporina 2 abertos, mesmo na presença de osmolalidade plasmática < 275 mOsm/kg (a partir da qual a secreção de ADH está inibida normalmente). Recentemente, foi detectado outro mecanismo fisiopatológico, uma mutação no receptor V2, o qual está ativado independentemente dos níveis de ADH [1,2].

A ativação permanente das aquaporinas ocasiona retenção de água livre, com aumento da água corporal e do volume circulante efetivo. Com isso, há um efeito dilucional do sódio plasmático. Além disso, a elevação do volume circulante aumenta a perfusão renal, o que reduz a reabsorção de sódio e ácido úrico pelo túbulo proximal, acarretando elevação da natriurese e uricosúria, e, conseqüentemente, reduzindo a osmolalidade plasmática. Devido a todos esses mecanismos, a hiponatremia da SIAD é hipoosmolar e euvolêmica [1].

Etiologias

As causas de SIAD podem ser medicamentosas, neoplásicas, desordens pulmonares e do sistema nervoso central (SNC), e miscelâneas [2].

Quadro 1 - Etiologias da SIAD

Medicamentos	Neoplasias	Desordens do SNC	Desordens pulmonares	Miscelâneas
<p><u>1.Drogas que estimulam produção ou ação do ADH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Clorpropamida -Inibidores seletivos da recaptção da serotonina -Carbamazepina -Barbitúricos -Antidepressivos tricíclicos -Anti-inflamatórios não - esteroidais -Narcóticos -Antipsicóticos -Vincristina -Ciclofosfamida -Nicotina -Ecstasy <p><u>2.Análogos ADH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Ocitocina -desmopressina -vasopressina 	<p><u>1.Carcinoma:</u></p> <p><u>-Pulmonar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Pequenas células e mesotelioma <p><u>-Orofaringe</u></p> <p><u>-Trato Gastrointestinal</u> (estômago, duodeno e pâncreas)</p> <p><u>-Trato geniturinário</u> (ureter, bexiga, próstata e endométrio)</p> <p><u>-Timoma</u></p> <p><u>2.Linfomas</u></p> <p><u>3.Sarcomas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Sarcoma de Ewing's 	<p><u>1.Infeção:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Encefalite -Meningite -Abscesso cerebral -HIV <p><u>2.Sangramento ou massas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Hematoma subdural -Hemorragia subaracnóide -Acidente vascular cerebral -Tumor cerebral -Hidrocefalia -Trombose de seio cavernoso <p><u>3. Outros:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Esclerose múltipla -Síndrome de Guillain-Barré -Delirium tremens 	<p><u>1.Infeção:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Pneumonia bacteriana (ex:legionella) -Pneumonia viral -Abscesso pulmonar -Tuberculose -Aspergilose <p><u>2.Asma</u></p> <p><u>3.Fibrose cística</u></p> <p><u>4. Associada à pressão positiva (Ventilação mecânica)</u></p>	<p><u>1.Hereditária:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Mutaçãõ receptor V2 <p><u>2.Idiopática</u></p> <p><u>3.Transitório:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Exercício extenuante -Anestesia geral -Náuseas -Dor -Estresse

Fonte: Quadro adaptado do artigo de ELLISON - BERL intitulado *The syndrome of inappropriate antidiuresis*, publicado no *New England Journal of Medicine* em 2007 [2].

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da SIAD estão relacionadas com a gravidade e duração da hiponatremia. Os sintomas podem variar de cefaleia, náuseas, vômitos, câibras musculares a letargia, inquietação, confusão mental e convulsões. A hiponatremia aguda (início < 48h) pode ter curso mais grave, com evolução para encefalopatia hiponatrêmica (confusão mental, convulsões, coma), ocasionada por edema cerebral. Em contraste, na hiponatremia crônica (início > 48h ou indefinido) a maior parte dos casos pode ser assintomática ou oligo sintomática [1,3].

Diagnóstico

A SIAD é um diagnóstico de exclusão.

Os Critérios Diagnósticos Essenciais São:

1. Osmolalidade efetiva (< 275 mOsm/kg de água)
2. Osmolalidade urinária > 100 mOsm/kg de água durante a hipotonicidade
3. Euvolemia clínica: ausência de sinais de hipovolemia (taquicardia, hipotensão ortostática, mucosas secas ou diminuição turgor da pele) ou hipervolemia (edema ou ascite)
4. Sódio urinário > 40 mmol/litro com ingestão normal de sal
5. Função tireoidiana e adrenal normal
6. Sem uso recente de agentes diuréticos

Critérios Diagnósticos Suplementares:

1. Ácido úrico sérico < 4 mg/dL
2. Ureia nitrogenada no sangue < 10 mg/dL
3. Fração de excreção de sódio $> 1\%$; Fração de excreção de ureia $> 55\%$
4. Falência na correção de hiponatremia após infusão de soro fisiológico $0,9\%$
5. Correção de hiponatremia com restrição hídrica
6. Teste anormal de sobrecarga hídrica (inabilidade de excretar pelo menos 80% de uma carga de 20 ml/kg de água em 4 horas e/ou falência em diluir a osmolalidade urinária para < 100 mOsm/Kg)
7. Nível plasmático de ADH elevado, apesar da presença de hipotonicidade e euvolemia [2]

Tratamento

O único tratamento definitivo para a SIAD é a eliminação da causa-base. A SIAD devido infecção pulmonar ou de SNC necessitará de tratamento com antibiótico apropriado. A de causa medicamentosa descontinuar o uso do fármaco, caso possível. Nos casos de doença maligna, realizar tratamento antineoplásico adequado. Além da resolução da causa-base, deverá ser realizado o manejo da hiponatremia de acordo com o tempo de início desta e o grau dos sintomas apresentados pelo paciente (ver quadro abaixo) [2,5,6].

Quadro 2 - Abordagem terapêutica da SIAD

	Estratégia Terapêutica	Metas Terapêuticas
HIPONATREMIA SEVERA ($[Na^+ < 120$ MMOL/L): AGUDA (< 48H) OU COM SINTOMAS NEUROLÓGICOS (COMA OU CONVULSÃO)	Iniciar correção imediatamente: - Bólus de 100 ml de solução salina 3% (dose máxima de 300ml) - Furosemida 20 mg endovenosa (titular conforme necessário)	-Correção máxima do sódio sérico em 8 mmol/L em 24 horas - Dosar sódio sérico a cada 1-2 horas e repetir bólus se nova queda - Descontinuar tratamento quando ocorrer melhora dos sintomas ou atingir meta de elevação de sódio
HIPONATREMIA SEVERA DE TEMPO DESCONHECIDO OU COM SINTOMAS MODERADOS	- Solução salina 3% - Furosemida 20 mg endovenosa (titular conforme necessário) - Considerar Conivaptan	- Correção máxima do sódio sérico em 8 mmol/L em 24 horas - Dosar sódio sérico a cada 4 horas e ajustar taxa de infusão da solução salina
HIPONATREMIA CRÔNICA (> 48h) OU ASSINTOMÁTICA	- Restrição de fluidos (menos de 800 ml/dia) - Ingestão adequada de proteínas dietéticas e sal - Demeclociclina 300-600 mg 2 vezes por dia - Ureia 15-60g diariamente - Antagonista do receptor V2	- Investigação diagnóstica e tratar causa-base

SOBRAL, D. S; OLIVEIRA, V. P. 2022

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

A paciente foi conduzida como SIAD secundária ao tratamento com Fluoxetina. O medicamento foi suspenso e a pressão arterial controlada com uso oral de Nifedipino (5mg). Feita restrição hídrica (1000mL/dia) e 80 mg de furosemida intravenosa. Devido à gravidade dos sintomas, decidiu-se por correção de sódio com solução salina a 3%, objetivando variação de 8 mmol/L de sódio sérico em 24 horas. Reposição de potássio intravenoso para correção hipocalemia. A paciente evoluiu com melhora do nível de consciência e da rigidez muscular generalizada. A restrição de fluidos foi interrompida sem recorrência de hiponatremia, recebendo alta após alguns dias de internação.

QUADRO RESUMO

DEFINIÇÃO	Quadro de hiponatremia hipotônica euvolêmica no qual há uma disfunção na diluição da urina, a despeito da hiposmolalidade plasmática.
FISIOPATOLOGIA	- Liberação inapropriada do ADH - Mutação genética com ativa�o do receptor de vasopressina 2 (V2R)
ETIOLOGIAS	Medicamentos (Carbamazepina), desordens pulmonares (pneumonia por legionella), neoplasias (carcinoma pulmonar de pequenas células), desordens SNC (hemorragia subaracnóide) e miscelâneas (idiopática)
DIAGNÓSTICO	Diagnóstico de exclusão
TRATAMENTO	- Tratar causa- base (fundamental) - Corre�o de sódio sérico, se hiponatremia grave ou sintomática - Restri�o hídrica - Furosemida - Dieta com adequada ingestão de sal e proteínas - Antagonista receptor de vasopressina

SOBRAL, D. S; OLIVEIRA, V. P. 2022

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CANO, MV Velasco; DE LA VEGA, Isabelle Runkle. Aspectos actuales del síndrome de secreci n inadecuada de hormona antidiurética/síndrome de antidiuresis inadecuada. **Endocrinología y Nutrición**, v. 57, p. 22-29, 2010
2. ELLISON, David H.; BERL, Tomas. The syndrome of inappropriate antidiuresis. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 20, p. 2064-2072, 2007
3. JONES, Deborah P. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and hyponatremia. 2018
4. MENTRASTI, Giulia et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Optimal Management. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 16, p. 663, 2020
5. SEAY, N. Winn; LEHRICH, Ruediger W.; GREENBERG, Arthur. Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity—Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 75, n. 2, p. 272-286, 2020
6. VELASCO, Irineu T. et al; Medicina de emergência: abordagem prática. Cap. 88 Hiponatremia. 14  edic o, rev., atual. e ampl. - Barueri [SP]: **Manole**, 2020

TERAPIA ANTITROMBÓTICA PÓS SÍNDROME CORONARIANA AGUDA EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL

Pedro Barroso Girão, Maria Fernanda Lucena Karbage, Vitor Maia Teles Ruffini

INTRODUÇÃO

A incidência de fibrilação atrial (FA) em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) pode chegar a 23%, e cerca de 15% dos pacientes com FA são submetidos à intervenção coronária percutânea (ICP) [2]. Estudos mostram que pacientes com ambas as condições têm menores chances de receberem a terapia antitrombótica adequada quando comparados aos pacientes com SCA sem FA [1].

Os pacientes que apresentam qualquer forma de fibrilação atrial têm maiores chances de desenvolverem trombos atriais e eventos tromboembólicos arteriais, especialmente acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico, sendo a anticoagulação oral indicada como forma de prevenção destes. Da mesma forma, a dupla antiagregação plaquetária (DAPT) com ácido acetilsalicílico (AAS) e inibidores da P2Y12, como Clopidogrel, Prasugrel e Ticagrelor, é indicada para prevenção de SCA e de trombose de stent após a realização de ICP [2].

A estratégia de terapia tripla, que adiciona a DAPT ao esquema de anticoagulação, é recomendada para pacientes portadores de FA que evoluem com SCA, tanto aqueles tratados com ICP quanto aqueles que necessitam apenas de terapia medicamentosa, ou após ICP eletiva [1]. No entanto, o risco de sangramento com esta terapia é significativamente aumentado em relação ao uso de seus componentes de forma isolada. Nesse contexto, diversos estudos buscaram respostas sobre qual seria a terapêutica mais segura para esses pacientes.

CASO CLÍNICO

Homem, 77 anos, é admitido na enfermaria três dias após a realização de angioplastia por infarto agudo do miocárdio sem supra de ST, com implante de stent farmacológico em artéria coronária descendente anterior. Histórico prévio de hipertensão, dislipidemia, FA persistente e AVE isquêmico há 2 anos, com hemiparesia sequelar em dimídio direito. Faz uso de Enalapril, hidroclorotiazida, atorvastatina e varfarina. O último INR conhecido estava abaixo da faixa terapêutica, sendo o da admissão de 1,3. Sem história prévia de disfunção renal. O Ecocardiograma transtorácico pós-evento evidencia disfunção diastólica e sistólica de ventrículo esquerdo segmentar, com fração de ejeção do VE de 52%.

DISCUSSÃO

A indicação de anticoagulação profilática nos pacientes com FA é baseada no escore CHA₂DS₂VASc, desenvolvido para estratificar o risco de eventos tromboembólicos, sendo classificado em alto risco (≥ 02 pontos), risco intermediário (01 ponto) ou baixo risco (0 pontos). Atualmente, é controverso se o sexo feminino seria um fator de risco ou um modificador de risco, que potencializaria o risco de outros fatores. A anticoagulação tem benefício comprovado para os pacientes de alto risco, não sendo bem estudada nos demais grupos. Deve-se considerar o benefício da anticoagulação também nos pacientes de risco intermediário. Em pacientes de baixo risco, esta terapia não deve ser utilizada, pois o risco supera os benefícios em potencial [1].

Quadro 1: Escore CHA₂DS₂VASC

	Descrição	Pontos
C	Insuficiência Cardíaca	1
H	Hipertensão Arterial	1
A ₂	Idade ≥ 75 anos	2
D	Diabetes Mellitus	1
S ₂	AVC ou AIT prévio	2
V	Vasculopatia (IAM, DAOP etc.)	1
A	Idade 65-74 anos	1
Sc	Sexo feminino	1

Adaptado de: II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação atrial. Arq Bras Cardiol 2016

Dentre as opções de anticoagulantes temos os DOACs (Direct Oral Anticoagulants) e os antagonistas da vitamina K. Os DOACs podem agir inibindo o fator Xa (Rivaroxabana, Apixabana e Edoxabana) ou a trombina diretamente (Dabigatrana). A Varfarina, principal antagonista da vitamina K disponível no Brasil, inibe os fatores dependentes desta vitamina (II, VII, IX, X, proteína C e S). Os DOACs têm a vantagem de não necessitar de monitoramento laboratorial, porém, tem um custo mais elevado. Já a varfarina é mais acessível e está disponível no SUS, entretanto, esta medicação requer monitorização laboratorial contínua e sofre influência da alimentação e do consumo de álcool [3].

Além disso, é importante considerar o risco de sangramento associado ao uso destas medicações, o qual pode ser avaliado por meio do escore HAS-BLED. Deve-se ressaltar que a detecção de alto risco de sangramento por este escore (pontuação ≥ 3) não deve ser utilizada para contraindicar a anticoagulação, mas para aumentar o cuidado na utilização dessas drogas, intensificando o

monitoramento e controle de fatores de risco (ex.: cessar o uso de álcool, controle pressórico, etc) [3].

Quadro 2: Escore HAS-BLED

Fatores de risco	Pontos
Hipertensão (PAs > 160 mmHg)	1
Alteração de Função Renal/Hepática	1 ou 2
<i>Stroke</i> (Acidente Vascular Encefálico)	1
<i>Bleeding</i> (Sangramentos prévio)	1
Labilidade de INR	1
<i>Elderly</i> (Idade > 65 anos)	1
Drogas (Ex: Aspirina) ou Álcool	1 ou 2

Adaptado de: Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. European Heart Journal, 2020

Pacientes portadores de FA que evoluem com SCA ou são submetidos à ICP, necessitam tanto da terapia antiplaquetária quanto de anticoagulação. Neste contexto, vários estudos foram desenvolvidos para avaliar qual esquema antitrombótico confere menor risco de sangramento, sem reduzir a proteção contra eventos trombóticos. Estes estudos compararam a terapia dupla (anticoagulante + inibidor P2Y12) com a terapia tripla (anticoagulante + AAS + inibidor P2Y12).

O primeiro deles foi o estudo WOEST (2013), que incluiu 573 pacientes portadores de FA, em uso de warfarina, submetidos à ICP, que foram randomizados para receber terapia dupla (warfarina + clopidogrel) ou terapia tripla (warfarina + AAS + clopidogrel). Este ensaio clínico demonstrou que a ocorrência do desfecho primário de sangramento foi menor no grupo de terapia dupla em comparação ao grupo de terapia tripla após um ano, sem aumento significativo de eventos trombóticos com a remoção do AAS. [6]

Estudos subsequentes compararam a dupla terapia com uso de DOACs em relação a terapia tripla com uso da warfarina. Os estudos PIONEER AF-PCI (Rivaroxabana), RE-DUAL PCI (Dabigatrana) e ENTRUST AF-PCI (Edoxabana) demonstraram menor incidência de sangramento maior ou clinicamente relevante com uso de terapia dupla (DOAC + inibidor P2Y12) em comparação a terapia tripla (warfarina + AAS + inibidor P2Y12), sem aumento significativo de eventos trombóticos (AVE, infarto do miocárdio ou trombose de stent) [5,7,8].

O estudo AUGUSTUS (2019) foi um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, fatorial (2x2) que incluiu 4614 pacientes com FA após a ocorrência de SCA ou após ICP eletiva. Este estudo foi desenhado para comparar simultaneamente o efeito de duas intervenções: Apixabana versus warfarina (open-label) e AAS versus placebo (duplo-cego), avaliando em paralelo as hipóteses de que a Apixabana

seria não inferior aos antagonistas da vitamina K em relação ao desfecho primário (sangramento maior ou clinicamente relevante) e que a terapia com inibidores da P2Y12 isoladamente seria superior a terapia combinada com AAS em relação ao mesmo desfecho. Na análise do desfecho primário de acordo com o esquema de anticoagulação, o uso de Apixabana foi associado a uma redução significativa do desfecho primário em relação a warfarina (NNT: 24). Na avaliação dos antiagregantes, observou-se que adição do AAS ao inibidor de P2Y12 foi associado à um aumento significativo do desfecho primário em comparação ao placebo (NNT: 14). A incidência de eventos isquêmicos foi semelhante nos dois grupos em ambas as comparações [4].

Os resultados do estudo AUGUSTUS também sugerem que a retirada do AAS do esquema terapêutico desempenha um papel mais relevante na redução de sangramentos do que a substituição da warfarina pelo DOAC. O uso de AAS foi associado apenas a uma pequena redução numérica não significativa estatisticamente de eventos coronarianos isquêmicos ou trombose de stent. Contudo, é necessária cautela ao interpretar este resultado, pois, estes eventos foram um desfecho secundário do estudo que não teve poder adequado para avaliá-los. Desta forma, é possível que o aumento numérico não significativo destes eventos observado no grupo que não recebeu AAS se tornasse significativo com aumento da amostra, não sendo possível afirmar definitivamente a segurança da terapia dupla para esse desfecho. Nesse contexto, a opção pela terapia dupla deve balancear o benefício relacionado à menor incidência de eventos hemorrágicos ao potencial de maior risco de eventos isquêmicos coronários em pacientes com alto risco trombótico [4].

Estes resultados são consistentes com os demais estudos que testaram o uso de DOACs em pacientes com fibrilação atrial e SCA/ICP. Todos os quatro estudos de DOACs citados têm em comum a pequena representação de pacientes de alto risco trombótico (trombose prévia de stent, ICP complexa, colocação de stent-in-stent etc.), uso de tripla terapia nos primeiros dias após o evento (até a randomização, por 1 a 14 dias) e uso predominante de clopidogrel (> 90% dos pacientes) [4].

Em suma, para o perfil de pacientes avaliados, o melhor esquema antitrombótico é a terapia que associa o uso de um anticoagulante oral, de preferência um NOAC, a um inibidor P2Y12, idealmente o clopidogrel. Esta terapia foi associada a menor incidência de sangramento, incluindo hemorragia intracraniana, sem aumento significativo do risco de eventos trombóticos coronarianos, sendo recomendada por até 12 meses após SCA ou ICP em pacientes portadores de FA. Após tal período, na ausência de demais eventos isquêmicos, deve-se suspender o antiagregante e manter o anticoagulante oral em monoterapia. O uso da terapia

tripla deve ser indicado apenas no início da terapia e mantido pelo menor tempo possível, idealmente até 01 semana. Deve-se considerar a extensão para até 4 semanas em pacientes com FA e risco aumentado de eventos trombóticos coronariano, como naqueles com história prévia de trombose de stent [1].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

O paciente em questão apresenta um CHA₂DS₂VASc de 03 pontos (idade > 75 anos, HAS não controlada e histórico de AVE), sendo caracterizado como alto risco trombótico, e um HAS-BLED de 03 pontos (idade > 65 anos, HAS não controlada e histórico de AVE), sendo classificado como alto risco de sangramento. Assim, este paciente tem indicação de anticoagulação. Ele também apresenta indicação de dupla antiagregação plaquetária (SCA sem supra de ST). Com essas características, o ideal seria a utilização da associação de um DOAC com clopidogrel por um período de até 6 meses, após o qual apenas o DOAC seria mantido.

TAKE HOME MESSAGE

Em pacientes com fibrilação atrial que tiveram uma SCA, ou foram submetidos a ICP recentemente, o uso de terapia dupla (DOAC + clopidogrel) foi associado a uma redução significativa da taxa de sangramentos maiores ou clinicamente relevantes em comparação a tripla terapia (warfarina + AAS + inibidor P2Y12), com taxas semelhantes de eventos trombóticos e mortalidade geral.

QUADRO RESUMO

Em todo paciente com FA é importante avaliar o risco de eventos tromboembólicos (CHA ₂ DS ₂ VASc) e de sangramento (HAS-BLED)
Em pacientes com indicação de anticoagulação, deve-se preferir o uso de DOACs em relação a Varfarina
Pacientes com FA e SCA ou submetidos a uma ICP, a interrupção precoce (≤ 1 semana) da aspirina e a continuação da terapia dupla com um DOAC e um inibidor P2Y12 (preferencialmente clopidogrel) por até 12 meses é a recomendada, principalmente quando o risco de sangramento é maior que o de trombose
A retirada da aspirina é mais relevante na redução de sangramentos do que a substituição de varfarina pelo DOAC
O uso de terapia tripla é indicado na primeira semana após SCA ou ICP, podendo ser estendido em pacientes de alto risco trombótico e baixo de risco de sangramento. Esta, deve ser utilizada pelo menor tempo possível, devido ao risco aumentado de eventos hemorrágicos

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HINDRICKS, Gerhard et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. **European Heart Journal**, v. 42, n. 5, p. 373-498, 2021
2. MAGALHÃES, L. P. et al. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, p. 1-22, 2016
3. JANUARY, Craig T. et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 74, n. 1, p. 104-132, 2019
4. LOPES, Renato D. et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 16, p. 1509-1524, 2019
5. VRANCKX, Pascal et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. **The Lancet**, v. 394, n. 10206, p. 1335-1343, 2019
6. DEWILDE, Willem JM et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open label, randomised, controlled trial. **The Lancet**, v. 381, n. 9872, p. 1107-1115, 2013
7. CANNON, Christopher P. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 16, p. 1513-1524, 2017
8. GIBSON, C. Michael et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 25, p. 2423-2434, 2016

TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Ângelo Marcelo Silva Chagas, Murilo Melo Chaves Filho, Jaelson Felipe Dos Santos

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa causadora de demência com alta incidência e impacto social. É a causa mais comum de demência e acomete principalmente idosos. Seus mecanismos ainda são incertos, tendo diversas teorias sobre a fisiopatologia dessa enfermidade, como a de que o declínio cognitivo é causado pela formação de placas amiloides. Novas classes de medicações vêm sendo estudadas para combater a formação dessas placas, acreditando-se que isso pode promover uma melhora da cognição, uma dessas classes é a dos Anticorpos Monoclonais, como o Donanemab.

CASO CLÍNICO

Paciente, 68 anos, masculino, casado, com ensino superior, comparece ao serviço de emergência trazido por familiares relatando que o mesmo se encontra agressivo, querendo agir contra sua esposa e estilhaçar espelhos de sua residência, além de agitado, “sempre andando de um lado para o outro” [7].

De acordo com a filha e a esposa, o quadro do paciente iniciou-se aos 55 anos, manifesto por diminuição da cognição, tendo apresentado prejuízo da memória de curto prazo, não conseguindo lembrar onde deixou objetos, como suas chaves, ou mesmo lembrar de compromissos [7].

Aos 57 anos, ocorreu um agravamento do quadro do paciente, quando este não mais conseguia lembrar o caminho para o trabalho, tendo parado de dirigir e perdido a orientação espacial. Familiares, então, procuraram um neurologista e, aos 59 anos, uma Ressonância Magnética Cerebral mostrou uma redução de hipocampos, sendo diagnosticado, à ocasião, com Doença de Alzheimer. Nesta época, fora iniciado tratamento com Donepezila 10mg e Memantina 20mg [7].

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que a prevalência da Doença de Alzheimer no mundo, em 2016, tenha sido de, aproximadamente, 43,8 milhões de casos, sendo a causa mais comum de demência [1]. Nos EUA, estima-se que ela atinja em torno de 4 milhões de pessoas, sendo esperado que esse número suba até 2050, com a doença passando a acometer 13,8 milhões dentre os idosos com mais de 65 anos [2]. No Brasil, essa enfermidade também tem uma alta prevalência, acometendo aproximadamente 1,7 milhão de pessoas em 2016 e gerando 80600 óbitos [1].

DISCUSSÃO DE ARTIGOS

Fisiopatologia Do Alzheimer

A fisiopatologia do Alzheimer ainda não está esclarecida, mas acredita-se que está relacionada ao depósito de placas amiloides β ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares (NFTs), os quais são agregados de proteína tau mal dobrados e hiperfosforilados que se juntam dentro do neurônio. Dessa forma, a formação das placas se dá por clivagem sucessiva da proteína precursora amiloide por meio das B- e Y-secretases, produzindo assim peptídeos $A\beta$. Esses peptídeos de cadeias com 36-43 aminoácidos agrupam-se, formando agregados fibrilares de folha beta insolúveis e, conseqüentemente, placas que irão depositar-se no meio extracelular do parênquima cerebral e na vasculatura cerebral [3].

Acredita-se que após o depósito das placas amiloides ocorra uma ruptura da estrutura da função sináptica, e a atrofia neuronal (que começa, geralmente, pelo hipocampo e progride para zona cortical), ocorrendo o declínio cognitivo e os sintomas de demência. Além disso, como supracitado, o depósito pode ocorrer na vasculatura cerebral (também conhecida como angiopatia amiloide cerebral), podendo causar hemorragias, derrames e inflamação [3].

Dessa forma, a destruição dessas placas amiloides como tratamento é amplamente discutida como sendo capaz de impedir ou mesmo regredir o avanço da doença de Alzheimer [3].

Tratamento Da Doença

A doença de Alzheimer ainda não apresenta uma cura, e inevitavelmente há de progredir em todos os pacientes. O momento de encaminhamento ao especialista para o diagnóstico é fundamental, pois assim será feito o estadiamento da doença para otimização do tratamento, o qual é constituído de várias vertentes, como os inibidores da Colinesterase, a Memantina (antagonista do receptor de NMDA), Antioxidantes e a Terapia Não Farmacológica, todavia todos somente tem como objetivo retardar e/ou diminuir a progressão dos sintomas. Esse capítulo trata de abordar os anticorpos monoclonais, com foco no Donanemab [4].

Os Anticorpos Monoclonais

Os anticorpos monoclonais são uma nova terapia que vem sendo exaustivamente estudada como tratamento da doença de Alzheimer desde o relativo sucesso do Aducanumab em 2019, aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2021 com o nome comercial de Aduhelm. Estes anticorpos conseguem ligar-se as placas amiloides insolúveis com alta seletividade, promovendo sua

desagregação e diminuição, o que possivelmente pode gerar uma melhora dos sintomas demenciais e do declínio cognitivo. Contudo, o que parece ser mais promissor dentro desse grupo é o Donanemab [4].

O Donanemab é um novo anticorpo monoclonal, que atua diretamente no terminal-N do piroglutamato, o qual só está presente em placas amiloides estabelecidas, atuando com alta especificidade, sem afetar outros receptores ou neurotransmissores [3,5].

Atualmente, o Donanemab, conta com 2 ensaios clínicos de fase I, onde em ambos foi notado diminuição na carga amiloide cortical, então foi seguido com um grande estudo de fase II, duplo-cego, o TRAILBLAZER-ALZ, cujo objetivo era ser o primeiro estudo a avaliar a relação deste medicamento com as atividades diárias e função cognitiva. Foram avaliados 1955 pacientes, porém somente 272 enquadravam-se nos requisitos, que incluíam: idade entre 60-85 anos com doença em fase de pré-demência (assintomática) ou leve, sendo usado como critérios para doença leve um mini-mental entre 20-28 e uma Tomografia com Emissão de Positrons (PET-TC) para quantificar níveis de proteína tau, os quais deviam ser entre 1,46 e 1,10, onde mais baixo que isso não era sugestivo de doença de Alzheimer e acima disso sugeria doença avançada [3,5].

Esses 272 indivíduos apresentavam idade média de 75 anos, havendo tanto homens quanto mulheres em uma proporção de aproximadamente 1:1 e em sua maioria caucasianos. Eles foram então divididos em 3 grupos, 126 receberiam placebo, 131 receberiam Donanemab e 15 receberiam Donanemab + Anticolinesterásico. A forma de administração do fármaco seria 700mg de Donanemab nas primeiras 3 doses e após isso 1400mg ou placebo, endovenoso, a cada 4 semanas durante 72 semanas. Em caso de uma grande redução dos níveis de placas medidos pela PET-TC a dose seria reduzida novamente para 700mg [3,5].

Houve uma mudança na temporalidade do estudo, a qual foi mudada para 76 semanas. Após as 76 semanas, foi visto que na Escala Integrada de Avaliação do Alzheimer (*Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale - iADRS*), uma escala que avalia déficit cognitivo que varia de 0 a 144 (onde pontuações mais baixas indicam maior déficit cognitivo e das capacidades da vida diária), pacientes que fizeram uso do Donanemab apresentaram uma redução da linha de base, que era previamente 106 em ambos os grupos, de -6,9, enquanto pacientes com placebo apresentaram uma redução de -10,1. Além disso pacientes que fizeram uso do Donanemab apresentaram uma redução nos níveis de suas placas amiloides em 85 centiloides (67,8%) enquanto os que fizeram uso do placebo não tiveram nenhuma redução [3,5].

Não houve diferença relevante nos que fizeram uso de Donanemab e placebo em termos de mortalidade ou eventos adversos graves, porém houve um aumento no número de imagens anormais amiloide-relacionadas com edema ou derrame em 27,5% nos que fizeram uso de Donanemab, dos quais 2 pacientes tiveram sintomatologia grave, necessitando de internação [3,5].

Na discussão e conclusão do estudo o autor ressalta que apesar do menor declínio cognitivo nos testes, a meta que deveria ser de retardar a progressão da doença pela metade não foi alcançada e que não sabe se o Donanemab trará benefícios clínicos, pois não houve melhora nos desfechos secundários, sendo necessários ensaios mais longos e maiores [3,5].

Outros estudiosos têm uma opinião diferente em relação ao Donanemab. Em seu artigo de opinião sobre o TRAILBLAZER-ALZ, A DOGGRELL faz uma crítica dizendo que os estudiosos “seguem agarrando-se a palha” [3,5].

O autor cita, inicialmente, um estudo italiano realizado por PANZA, onde foi analisada a teoria da fisiopatologia com base na cascata amiloide. Nesse estudo o autor salienta que ao longo de 15 anos vários fármacos que reduzem a cascata amiloide surgiram, porém nenhum se mostrou eficaz na redução da sintomatologia. Além disso, PANZA relata que é provável que as placas amiloides são uma resposta compensatória reativa ao dano neuronal e que seguir buscando tratar as placas amiloides não é o caminho certo, o que é refirmado por A DOGGRELL [3,6].

Além disso o autor questiona a elegibilidade para o uso do Donanemab, pois dos 1.955 pacientes apenas 272 estavam elegíveis para o uso do Donanemab, o que mostra que mesmo que este se prove eficaz, as situações em que se poderia fazer uso do medicamento seriam muito específicas [3].

Por fim, após questionar também quais biomarcadores marcariam uma melhora clínica, pois mesmo com a diminuição de centilômetros das placas não houve melhora cognitiva, o autor ressalta que existem outros anticorpos A β sendo testados, porém ele questiona o porquê disso, já que nenhum deles levou a uma melhora cognitiva significativa em seus estudos iniciais [3].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

O paciente evoluiu com piora progressiva do quadro, revelando dificuldades de compreensão e repetição de frases nos últimos 3 anos e déficit predominante de linguagem (afasia global) nos últimos 6 meses. Quando comparada sua avaliação cognitiva de 2015 com a de 2018 foi visto: “2015: Miniexame do Estado Mental (MEEM) = 13; Teste de Fluência Verbal (VFT) = 7; Classificação Clínica de Demência (CDR) = 1; Katz - Índice de Independência nas Atividades da Vida Diária (AVD) = 4; Pfeffer - Questionário de Atividades Funcionais (FAQ)

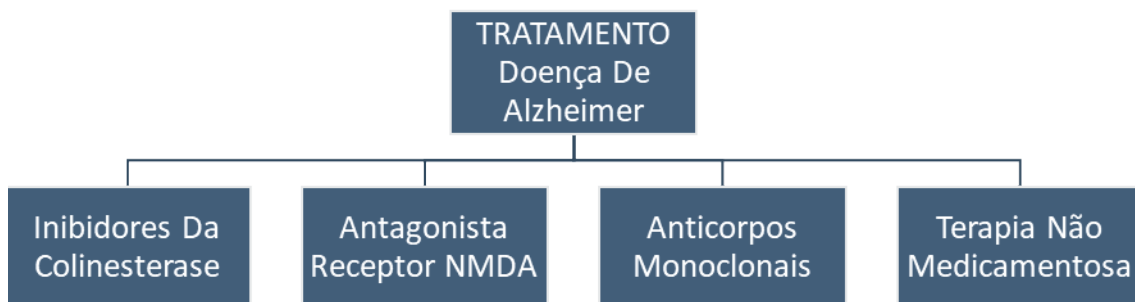
= 25; e janeiro de 2018: MEEM = não avaliado; VFT = 0 (afasia); CDR = 2, além de sintomas comportamentais e psicológicos de demência (BPSD), incluindo: agitação, labilidade emocional, alternância entre aumento da irritabilidade ou agressividade e apatia” [7].

Necessitou de internação hospitalar devido importante episódio de agitação psicomotora com risco de agressão, sendo feito uso de Haloperidol com Midazolam e contenção física. Foram ajustadas as medicações do paciente, iniciando Olanzapina, bem como tomadas medidas não farmacológicas, havendo melhora da agitação e da qualidade do sono. Foi optado por alta hospitalar e seguimento ambulatorial nos serviços de Geriatria e Psiquiatria Geriátrica [7].

TAKE HOME MESSAGE

É evidente que a doença de Alzheimer traz um grande prejuízo para toda a humanidade, tanto pelo seu quadro clínico, quanto pela sua alta prevalência na população idosa e o fato desta não ter cura só piora a situação. Contudo, insistir em um tratamento baseado em uma fisiopatologia, a qual embora já vem sendo trabalhada há quase duas décadas sem sinais de avanço em termos clínicos, provavelmente não é o melhor caminho. A teoria das placas amiloides existe, porém já é hora de revisá-la para otimizar as buscas pelo melhor tratamento para essa enfermidade, pois ela pode ser uma das muitas consequências da Doença de Alzheimer e não a causa.

QUADRO RESUMO



CHAGAS, Â. M. S. 2022

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NICHOLS, Emma; SZOEKE, Cassandra e I; VOLLSET, Stein Emil; ABBASI, Nooshin; ABD-ALLAH, Foad; ABDELA, Jemal; AICHOOR, Miloud Taki Eddine; AKINYEMI, Rufus O; ALAHDAB, Fares; ASGEDOM, Solomon W. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. **The Lancet Neurology**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 88-106, jan. 2019. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30403-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30403-4)
2. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* John Wiley and Sons Inc.; 2020; 16:391–460; <https://doi.org/10.1002/alz.12068>
3. A DOGGRELL, Sheila. Still grasping at straws: Donanemab in Alzheimer's disease. **Expert Opinion On Investigational Drugs**, [S.L.], v. 30, n. 8, p. 797-801, 8 Jul. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/13543784.2021.1948010>
4. LONG, Justin M.; HOLTZMAN, David M. Alzheimer Disease: an update on pathobiology and treatment strategies. **Cell**, [S.L.], v. 179, n. 2, p. 312-339, out. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001>
5. MINTUN, Mark A.; LO, Albert C.; EVANS, Cynthia Duggan; WESSELS, Alette M.; ARDAYFIO, Paul A.; ANDERSEN, Scott W.; SHCHERBININ, Sergey; SPARKS, Jondavid; SIMS, John R.; BRYNS, Miroslaw. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 18, p. 1691-1704, 6 Maio 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2100708>
6. PANZA, Francesco; LOZUPONE, Madia; LOGROSCINO, Giancarlo; IMBIMBO, Bruno P. A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 73-88, 4 Jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-018-0116-6>
7. Borges, Marcus Kiiti, et al. "Early-Onset Alzheimer Disease (EOAD) With Aphasia: A Case Report". *Frontiers in Psychiatry*, vol. 9, setembro de 2018, p. 469. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00469>

TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA

Sérgio Saldanha Freire Simões, Uana Tássia Lucas Machado, Fernando Lima Lopes Filho

INTRODUÇÃO

A Trombocitopenia Induzida Por Heparina (TIH) é uma complicação clínica imunomediada causada pela formação de anticorpos contra o complexo formado pelo Fator Plaquetário 4 (PF4) e a Heparina [4].

A TIH é uma das etiologias de Trombocitopenia, consistindo como uma das principais causas de Trombocitopenia Induzida por Fármacos, frente a ampla utilização da Heparina na prática clínica, incidindo de 1 à 5% dos pacientes que fazem uso deste medicamento, sendo mais comum em mulheres e em pós operatório de cirurgia ortopédica e cardíaca [1,5].

A Trombocitopenia Induzida por Heparina pode ocorrer após exposição à Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM), bem como à Heparina Não Fracionada (HNF), sendo mais comum a sua incidência após a exposição a esta última apresentação [4].

A Trombocitopenia Induzida por Heparina pode desenvolver-se de duas formas distintas, sendo ela a Tipo I e a Tipo II. A TIH Tipo I ou Não Imune é uma condição auto-limitada mediada por interação direta entre a Heparina e plaquetas circulantes, causando conseqüentemente uma redução no limiar de ativação plaquetária e agregação plaquetária, ocorrendo normalmente nas primeiras 48 - 96 horas após a exposição à heparina, sendo caracterizada por trombocitopenia leve e transitória. A TIH Tipo II ou Imunomediada é uma condição potencialmente ameaçadora à vida, ocasionada por uma resposta imunológica à exposição à Heparina, sendo caracterizada por uma trombocitopenia associada ao aumento paradoxal do risco de trombozes [6].

CASO CLÍNICO

Paciente, 64 anos, sexo feminino, encontra-se internada em Unidade de Terapia Intensiva devido descompensação de insuficiência cardíaca após cirurgia ortopédica para correção de fratura de fêmur esquerdo, encontrando-se em uso de 5.000 unidades de Heparina Não Fracionada de 12/12 horas para anticoagulação profilática.

Ao sexto dia de internamento hospitalar, a paciente evolui com quadro de edema assimétrico de membro inferior direito, com discreta dor local associada, contudo, sem a presença de rubor e calor locais. Aos exames laboratoriais, apresentava plaquetopenia nova, com queda de aproximadamente 60% dos níveis basais previamente apresentados, com contagem total de 56.000 plaquetas/mm³.

Fora submetida a ultrassonografia doppler venosa de membro inferior

direito, que evidenciou presença de trombose venosa profunda.

FISIOPATOLOGIA

A TIH Tipo I ou Não Imune ocorre devido a ligação da Heparina com o Fator Plaquetário 4 (FP4), levando à inibição da Adenilciclase e conseqüente redução dos níveis intracelulares da Adenosina Monofosfato Cíclico, determinando redução do limiar para ativação plaquetária, seguido de agregação plaquetária e subsequente Trombocitopenia. Ainda, o FP4 pode se ligar a outros polímeros, como ácidos nucleicos, lipossacarídeos e bactérias, podendo determinar a ocorrência desta condição em pacientes com sepse, queimaduras e após procedimentos cirúrgicos [6].

A TIH Tipo II ou Imune é uma desordem causada por uma resposta imune à exposição à Heparina. O Fator Plaquetário 4 é uma proteína sintetizada pelos Megacariócitos, possuindo a função de inibir a formação de novos Megacariócitos e a Angiogênese, bem como modular resposta imune, sendo liberada em maiores quantidades em situações como trauma, inflamação, neoplasias e infecções. [6] A fisiopatologia da TIH Tipo II entra em curso quando ocorre a ligação e modificação estrutural do FP4 pela Heparina, com a formação do complexo FP4/Heparina, determinando uma resposta imune com subsequente ativação monocitária e ativação e agregação plaquetária, levando ao aumento da produção de trombina e redução na contagem plaquetária, aumentando, portanto, o risco do surgimento de fenômenos trombóticos [2,4].

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A TIH Tipo I ou Não Imune geralmente não determina manifestações clínicas, tipicamente cursando com Trombocitopenia discreta, raramente ocorrendo níveis plaquetários inferiores a $100.000/\text{mm}^3$ [6].

A TIH Tipo II ou Imune acontece, classicamente, de 5 a 10 dias após a exposição à Heparina, contudo, pode ocorrer de maneira precoce quando há histórico de sensibilização por utilização prévia deste medicamento nos últimos 100 dias. Além disso, pode acontecer de forma tardia, em até 100 dias após o término da utilização da Heparina, sendo frequentemente associada à presença de altos títulos de Anticorpos Anti-FP4/Heparina [2,4,6].

No caso da TIH de início rápido, os sintomas iniciam-se geralmente nas primeiras 24 horas da nova exposição à Heparina, podendo cursar com a presença de febre, calafrios e lesão cutânea no local da administração do medicamento, bem como, em alguns raros casos, pode ocorrer o surgimento de hipertensão, taquicardia, angina pectoris e dispneia, secundárias a embolia pulmonar [6].

A trombocitopenia é o primeiro sinal da TIH em 85 - 90% dos paciente com

redução plaquetária superior a 50% do valor basal ou naqueles com plaquetas inferiores a 150.000/mm³. A contagem plaquetária tipicamente diminui para valores entre 40.000 a 80.000/mm³, porém, em cerca de 5 - 10% dos pacientes, pode haver níveis plaquetários inferiores a 20.000/mm³ [6].

As complicações trombóticas ocorrem em 30 - 70% dos casos, podendo anteceder o surgimento da plaquetopenia em 40% dos casos, e acontecer sem associação com a trombocitopenia em 15% destes; contudo, apesar disto, estudos sugerem relação direta entre o risco de fenômenos trombóticos e a magnitude da plaquetopenia. As complicações trombóticas mais habituais em pacientes com TIH são a Trombose Venosa Profunda e a Embolia Pulmonar, presentes em 50% e 25% dos casos. Ademais, outras manifestações possíveis incluem infarto agudo do miocárdio, oclusão arterial aguda de membros inferiores, trombose de veia sinusal e oclusão venosa ou arterial mesentérica, sendo mais comuns os fenômenos de trombose venosa do que os arteriais [6].

Outra complicação não habitual da TIH é o surgimento de lesões cutâneas, incidindo em 10 - 20% dos casos, apresentando-se cerca de 8 dias após uso de heparina, caracterizadas pelo surgimento de placas subcutâneas, nódulos eritematosos ou lesões necróticas [6].

Uma característica interessante da TIH é que o risco de sangramento é relativamente baixo, mesmo com níveis plaquetários inferiores a 20.000/mm³ [6].

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da TIH é baseado na identificação de um decréscimo superior a 50% da contagem plaquetária em pacientes que encontram-se em uso de Heparina associado ao surgimento de Anticorpos Anti-FP4/Heparina [2].

Este diagnóstico pode ser auxiliado por um sistema de pontuação chamado “4T’s”, que leva em consideração a contagem de plaquetas, o seu intervalo de início, a associação com eventos trombóticos e se há outras possíveis etiologias para a plaquetopenia. Valores inferiores a 4 pontos, apresentam alto valor preditivo negativo, contudo, valores acima de 04 pontos, apresentam valor preditivo positivo moderado (4 – 5 pontos) e alto (≥ 6 pontos) [2, 6].

CATEGORIA	2 PONTOS	1 PONTO	0 PONTO
Trombocitopenia	Queda superior a 50% em relação ao basal e nadir superior a 20.000/mm ³	Queda entre 30 - 50% em relação ao basal OU nadir entre 10 - 19.000/mm ³	Queda inferior a 30% em relação ao basal OU nadir inferior a 10.000/mm ³
Intervalo de Tempo De Surgimento Da Plaquetopenia	Surgimento entre 5 a 10 dias OU 1 dia, se exposição prévia a Heparina	Surgimento após 10 dias OU tempo de exposição não claro	Surgimento antes de 5 dias, sem uso recente de Heparina

Trombose OU Outra Complicação	Trombose Confirmada OU Reação Anafilática Após Administração Da Heparina	Trombose Progressiva ou Recorrente OU Trombose Não Confirmada	Nenhum
Outras Causas De Trombocitopenia	Nenhuma	Possível	Definida

Adaptado de: GREINACHER A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. New England Journal of Medicine. Novembro, 2015.

Para pacientes com alto grau de suspeição do diagnóstico, dois tipos de ensaios estão disponíveis para a confirmação da presença dos Anticorpos Anti-FP4/Heparina, os Ensaio Funcionais e os Ensaio Antigênicos [2,6].

Os Ensaio Funcionais, representados pelo Teste de Ativação Plaquetária Induzida Pela Heparina (HIPA) e pelo Teste De Liberação De Serotonina (SRA), consistem na mistura de plaquetas de indivíduos saudáveis com o soro do paciente e concentrações diferentes de heparina. Em indivíduos com Anticorpos Anti-FP4/Heparina, as plaquetas são ativadas mesmo em baixas concentrações de Heparina. A identificação desta ativação pode ser realizada utilizando o Teste SRA ou o Teste HIPA, porém, apesar de apresentar elevada especificidade, o Teste SRA é complexo e pouco disponível, sendo realizado com maior frequência o Teste HIPA, apesar de menor sensibilidade, devido menor dificuldade em sua realização [2].

Os Ensaio Antigênicos são os mais regularmente utilizados para a detecção de Anticorpos Anti-FP4/Heparina, apresentando alta sensibilidade (80-100%) e menor especificidade quando comparados aos Ensaio Funcionais, por isto, geralmente são utilizados como *rastreamento* para esta condição [2].

TRATAMENTO

A TIH Tipo I ou Não Imune não necessita de tratamento específico ou descontinuação da Heparina, frente ao curso geralmente auto-limitado e sem repercussões clínicas [6].

Em pacientes com alta suspeição clínica ou diagnóstico firmado de TIH Tipo II, encontra-se indicada a cessação imediata da Heparina e o início de tratamento com um coagulante alternativo em dose terapêutica. A dose terapêutica se faz necessária visto que apenas a anticoagulação profilática, mesmo que o paciente não apresente trombose aparente, é insuficiente para compensar a geração massiva de trombina [1].

Os Antagonistas da Vitamina K, como a Varfarina, não devem ser iniciados até melhora do quadro clínico, caracterizada por aumento de níveis plaquetários superiores a 150.000mm³ por, pelo menos, 02 dias consecutivos, pois a diminuição da proteína C no início da ação da droga aumenta o risco de trombose, gangrena

e isquemia de membros [2].

Os Inibidores do Fator Xa, Danaparoide e Fondaparinux, são efetivos no tratamento desta condição, contudo, apresentam meia vida longa e depuração renal. O Fondaparinux pode ser utilizado em pacientes com clearance de creatinina $> 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, sendo aplicável por via subcutânea. No entanto, apesar de estudos demonstrando sua ampla utilização e não inferioridade clínica, diretrizes atuais ainda recomendam sua utilização apenas em pacientes gestantes e quando o Danaparoide não encontrar-se disponível. O Danaparoide também apresenta excreção renal, sendo indicado o monitoramento do Fator Xa [1,3,5,6].

Os Inibidores Diretos da Trombina são representados pelo Argatroban e Bivalirudina, sendo recomendados como medicamentos de primeira linha em pacientes com disfunção renal [1,2].

Os Anticoagulantes Orais Diretos, como a Dabigatrana, a Rivaroxabana e a Apixabana foram utilizados como tratamento para TIH em alguns estudos clínicos, contudo, sua utilização rotineira ainda não encontra-se estabelecida, sendo necessário mais ensaios clínicos [2].

A Plasmaférese foi proposta como possibilidade de tratamento para TIH severa ou refratária e a Imunoglobulina Humana Intravenosa foi utilizada em alguns relatos de casos como profilaxia para TIH em pacientes previamente sensibilizados que necessitaram ser submetidos à anticoagulação de urgência, contudo, mais estudos clínicos fazem-se necessários para recomendação sobre a utilização destas [1,7].

É recomendado que pacientes que desenvolveram fenômenos tromboembólicos associados à TIH devem manter terapia anticoagulante durante, pelo menos, 03 meses [2].

A transfusão profilática de plaquetas deve ser evitada nestes pacientes, frente ao baixo risco de sangramento e possibilidade de aumento de risco de fenômenos tromboembólicos pós-transfusionais [2].

CONCLUSÃO DO CASO CLÍNICO

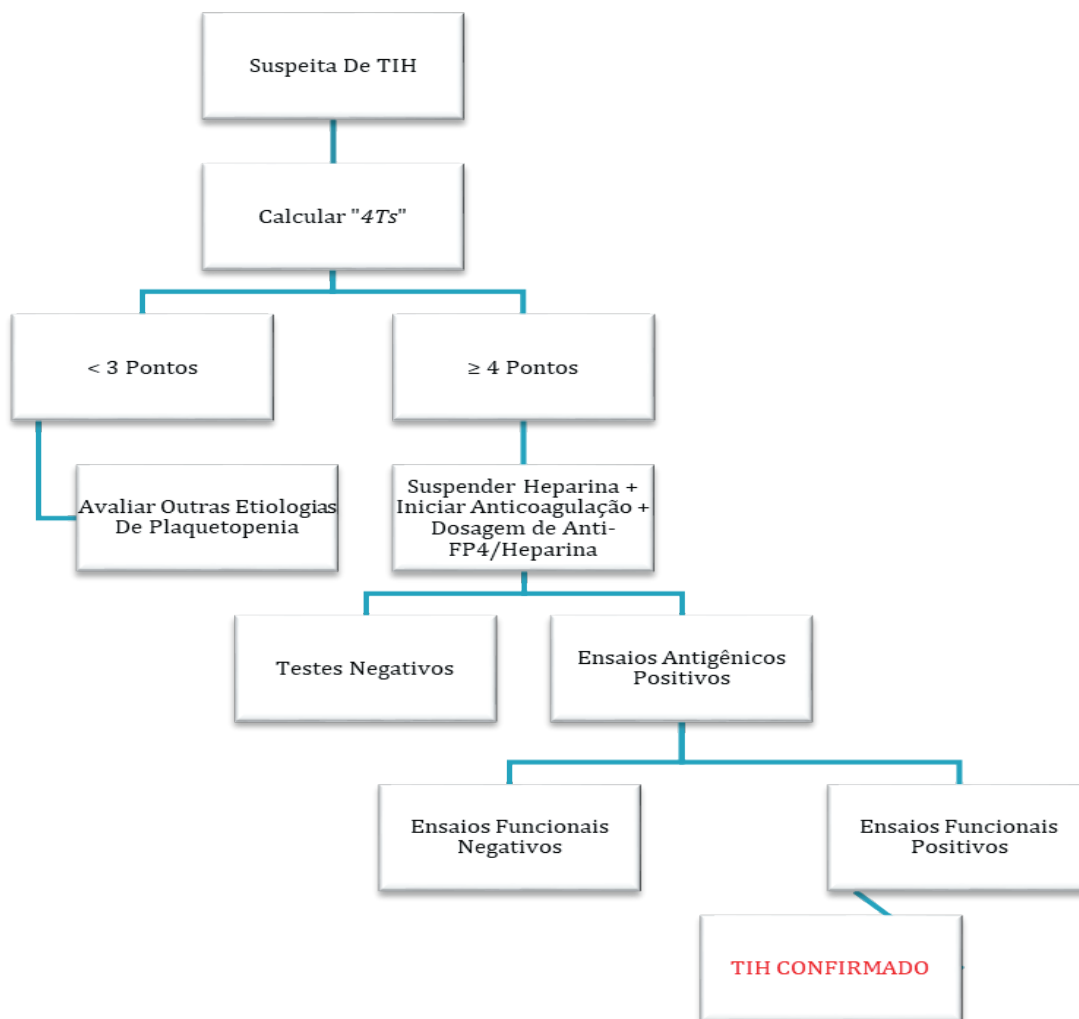
A paciente fora submetida ao cálculo do Escore 4T, apresentando 06 pontos, tendo sido realizada dosagem de Anti-FP4 IgG, a qual evidenciou forte positividade.

A terapia com heparina profilática foi descontinuada e iniciou-se o tratamento com Inibidor do Fator Xa, apresentando melhora dos níveis de plaquetas e evoluindo em condições de alta hospitalar, mantendo seguimento clínico ambulatorial após a alta.

TAKE HOME MESSAGE

- A Trombocitopenia Induzida Por Heparina (TIH) é caracterizada pelo decréscimo na contagem plaquetária superior a 50% do nível basal, desenvolvendo-se cerca de 5 – 10 dias após a exposição à Heparina
- A TIH pode manifestar-se de maneira precoce, em indivíduos previamente sensibilizados, e de maneira tardia, em até 100 dias da descontinuação da Heparina
- O Escore 4T é uma ferramenta acessível para a determinação de possibilidade deste diagnóstico
- A dosagem de Anticorpos Anti-FP4/Heparina devem ser solicitada apenas se paciente com quadro clínico sugestivo de TIH
- O tratamento da TIH envolve a suspensão da Heparina e o início de anticoagulação alternativa plena

QUADRO RESUMO



Adaptado De: EAST JM, CSERTI-GAZDEWICH CM, GRANTON JT. Heparin-Induced Thrombocytopenia in the Critically Ill Patient. Chest. Dezembro, 2017

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EAST, James M.; CSERTI-GAZDEWICH, Christine M.; GRANTON, John T. Heparin-induced thrombocytopenia in the critically ill patient. **Chest**, v. 154, n. 3, p. 678-690, 2018
2. GREINACHER, Andreas. Heparin-induced thrombocytopenia. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 3, p. 252-261, 2015
3. HIRSH, Jack; HEDDLE, Nancy; KELTON, John G. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review. **Archives of internal medicine**, v. 164, n. 4, p. 361-369, 2004
4. KASPER, Dennis L. **Medicina Interna de Harrison**. 19ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017, 1º volume, p. 825-826
5. RICE, Lawrence. Heparin-induced thrombocytopenia: myths and misconceptions (that will cause trouble for you and your patient). **Archives of internal medicine**, v. 164, n. 18, p. 1961-1964, 2004
6. SAKR, Yasser. Heparin-induced thrombocytopenia in the ICU: an overview. **Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011**, p. 80-93, 2011
7. WARKENTIN, Theodore E.; CLIMANS, Troy H.; MORIN, Pierre-Aurèle. Intravenous immune globulin to prevent heparin-induced thrombocytopenia. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 19, p. 1845-1848, 2018

TROMBOSE ESPLÂNCNICA

Daniel Bentemuller Tigre, Gabriel Oliveira Cavalcante, João Paulo Cândido Barbosa

INTRODUÇÃO

A circulação esplâncnica drena a maior parte do sistema digestivo, desde o esôfago até a parte superior do reto. Logo, trombose nessa circulação pode representar uma vasta gama de condições como trombose de veia porta, veias mesentéricas, veia esplênica e até mesmo gerar a síndrome de Budd-Chiari.

A veia porta é formada pela confluência das veias esplênica e mesentérica superior, drenadas do baço e intestino, respectivamente. Uma oclusão na veia porta ou suas veias emissárias por trombo é comum em situações como pacientes cirróticos e essa oclusão pode ser parcial ou total. A trombose da veia porta é o sítio mais comum, correspondendo a cerca de 77% dos casos [7].

Por sua vez, a síndrome de Budd-Chiari é a forma de apresentação menos comum. Ela consiste na obstrução de qualquer local entre as pequenas vênulas hepáticas até a confluência da veia cava inferior [4].

A trombose da circulação esplâncnica corresponde a um grupo de patologias com epidemiologia e apresentação heterogênea. Todas têm uma fisiopatologia comum, porém cada uma delas possui características clínicas próprias.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 45 anos, etilista de longa data, comparece ao pronto socorro com queixa de dor abdominal intensa difusa há 1 dia. Negou sintomas associados como diarreia, náuseas ou vômitos. Durante exame físico, paciente encontrava-se taquicárdico e com abdome doloroso à palpação difusa, sem sinais de peritonismo. Foi possível perceber também esplenomegalia de pequena monta dolorosa à palpação.

Foram solicitados exames gerais que evidenciaram anemia normocrômica e normocítica, além de leucocitose discreta de 12.000, sem desvios. Plaquetas sem alterações. Além disso, não foram evidenciadas alterações na função renal. Transaminases estavam discretamente elevadas.

DISCUSSÃO

Fatores de Risco

As tromboses da circulação esplâncnica podem ser classificadas em idiopáticas ou secundárias, quando há um fator de risco importante associado. O fator de risco mais importante é a cirrose hepática que gera um estado pró-

coagulante e altera o fluxo sanguíneo local [7].

Outro fator importante é a presença de neoplasia que, isoladamente, provoca um estado de hipercoagulabilidade. Além disso, esses pacientes apresentam mais internamento, imobilização, cirurgias, quimioterapias e punções de acesso venoso central, o que também aumenta a chance de trombose.

Não só neoplasias intra-abdominais têm risco maior de trombose esplâncnica, mas também em outros sítios, inclusive 10% de todos os casos estão relacionados a doenças mieloproliferativas.

Fatores de risco adicionais são a hormonioterapia, doença inflamatória intestinal, cirurgia intra-abdominal, gravidez e puerpério, trombofilia, sendo a mais comum a mutação do fator V de Leiden. É importante ressaltar que, grande parte das vezes, os pacientes apresentam múltiplos fatores de risco, não sendo possível definir qual apresentou maior influência.

Quadro Clínico

Um terço dos pacientes com trombose esplâncnica são assintomáticos. Quando apresentam sintomas, o mais comum é dor abdominal, porém sem sinais específicos. Pode haver também náuseas, vômitos e alteração do hábito intestinal. Porém, devido a possibilidade de trombose em qualquer dos sítios da circulação esplâncnica, o quadro clínico pode ser bastante variável.

A trombose da veia porta pode ser aguda ou crônica. Nos quadros agudos a dor abdominal súbita é o sintoma mais comum. Por sua vez, nos quadros crônicos pode haver sinais de hipertensão porta, mesmo na ausência de cirrose hepática, como hiperesplenismo, ascite e até hemorragia digestiva alta por varizes esofágicas.

Quando a trombose ocorre na veia mesentérica o quadro de dor abdominal pode evoluir com isquemia mesentérica em até um terço dos casos [7]. Por sua vez, quando o acometimento é de veia esplênica, a dor abdominal, muitas vezes, é acompanhada por hemorragia digestiva alta varicosa.

Outra apresentação possível é a síndrome de Budd-Chiari que se caracteriza pela tríade de dor abdominal, ascite e hepatomegalia. Nesses casos pode haver lesão hepatocelular, podendo até evoluir para falência hepática aguda em casos fulminantes.

Diagnóstico

O uso de D-dímero não apresenta correlação adequada como nos casos de trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo venoso (TEV) [7]. Por não haver quadro clínico ou laboratorial específico, o diagnóstico é realizado por exames de imagem.

A ultrassonografia abdominal com doppler vem tornando-se o método de primeira linha para o diagnóstico de trombose esplâncnica devido sua facilidade de acesso e alta sensibilidade (89-93%) e especificidade (92-99%) [7]. Alguns sítios não são visualizados adequadamente por este método, como as veias mesentéricas devido a presença de gás no intestino.

O padrão ouro é a angiografia, entretanto, este exame vem perdendo espaço devido a invasividade. A angiotomografia ou a angiorressonância magnética vêm substituindo a angiografia nos casos de alta suspeita em que a ultrassonografia não foi elucidativa.

É possível ainda, através dos exames de imagem, diferenciar entre trombozes agudas ou crônicas. O principal achado que indica cronicidade é o cavernoma portal, que se caracteriza pela presença de múltiplas colaterais ao redor do trombo.

Tratamento

Apesar da existência limitada de evidências, a base do tratamento consiste em anticoagulação objetivando recanalizar a veia, evitar complicações e prevenir recorrência [6]. Porém, antes é necessário avaliar o risco de sangramento. Na presença de varizes esofágicas, deve-se considerar a realização de endoscopia digestiva alta com ligadura elástica ou uso betabloqueador, caso necessário, antes de iniciar a anticoagulação.

O tratamento está indicado em casos de pacientes sintomáticos ou assintomáticos com lesão aguda e extensa, trombose antiga aumentando sua extensão e paciente em quimioterapia [7]. Nos pacientes com síndrome de Budd-Chiari, devido ao risco de complicações, está sempre indicado o tratamento.

A anticoagulação pode ser com inibidores da vitamina K e com heparina, visto que há poucos estudos com uso dos novos anticoagulantes orais. Os anticoagulantes devem ser utilizados por, no mínimo 3-6 meses, em casos de pacientes com fatores de risco transitório, entretanto, caso haja fatores permanentes, o tratamento deve ser de longa duração, mantendo-se enquanto o benefício superar o risco.

Outra opção de tratamento que ainda carece de mais estudos é a trombólise, que até o momento, não possui benefício bem definido, sendo realizado apenas em centros especializados e em casos selecionados.

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

Na avaliação de um paciente etilista crônico com dor abdominal difusa, sem características marcantes e associado a hepatoesplenomegalia, é importante considerar o diagnóstico de trombose na circulação esplâncnica. Para isso, foi

solicitado para o paciente, inicialmente, uma ultrassonografia abdominal com doppler que evidenciou sinais de trombose aguda na veia esplênica. Além disso, foi evidenciado também sinais de cirrose hepática. O caso foi confirmado por angiotomografia de abdome.

Devido ao risco de haver varizes esofágicas no paciente cirrótico, foi solicitado endoscopia digestiva alta, porém o exame encontrava-se dentro da normalidade. Foi iniciado então anticoagulação plena com heparina de baixo peso molecular e antagonista da vitamina K.

TAKE HOME MESSAGES

Dentro do diagnóstico de abdome agudo, em especial nos casos em que a história e o exame físico não tornam o diagnóstico fácil, é importante considerar a possibilidade de trombose venosa da circulação esplâncnica.

QUADRO RESUMO

O quadro clínico e exame físico da trombose esplâncnica muitas vezes não auxilia no diagnóstico, sendo importante ter alta suspeição
O diagnóstico é confirmado através de exames de imagem
Tratamento deve ser iniciado com anticoagulação e deve permanecer por tempo indeterminado nos casos em que os fatores de risco não podem ser resolvidos

Autoria: Daniel Bentemuller Tigre, Gabriel Oliveira Cavalcante, João Paulo Cândido Barbosa. 2021.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARUN J Sanyal, MD. Acute portal vein thrombosis in adults: Clinical manifestations, diagnosis, and management. UpToDate. 2020
2. DAR, Waseem & Sofi, Najeeb & Dar, Imtiyaz & Latief, Muzamil & Wani, Manzoor & Sodhi, Jaswinder. PORTAL VEIN THROMBOSIS: ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT A REVIEW. Medico Research Chronicles, 2015, 2. 263-271
3. FERRAL, Hector & Behrens, George & Lopera, Jorge. Budd-Chiari Syndrome. AJR. American journal of roentgenology. 199, 2012, 737-45. 10.2214/AJR.12.9098
4. MARTENS, P., & Nevens, F. Budd-Chiari syndrome. United European gastroenterology journal, 2015, 3(6), 489–500
5. PONZIANI, F. R., Zocco, M. A., Campanale, C., Rinninella, E., Tortora, A., Di Maurizio, L., Bombardieri, G., De Cristofaro, R., De Gaetano, A. M., Landolfi, R., & Gasbarrini, A.. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. World journal of gastroenterology, 2010, 16(2), 143–155

6. SHATZEL, J. J. et al. Venous thrombosis in unusual sites: A practical review for the hematologist. *Eur J Haemato.*, Oregon, v. 102, ed. 1, p. 53-62, Jan. 2019
7. VALERIANI E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. Splanchnic Vein Thrombosis: Current Perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2019; 15:449-461
8. WALTER Ageno, Francesco Dentali, Alessandro Squizzato; How I treat splanchnic vein thrombosis. *Blood*, 2014; 124 (25): 3685–3691
9. WEBER SM, Rikkers LF. Splenic Vein Thrombosis and Gastrointestinal Bleeding in Chronic Pancreatitis. *World Journal of Surgery* [Internet]. 2003 Nov 1;27(11):1271–4

TROMBOSE VENOSA CEREBRAL

Rodrigo Mont'Alverne Guimarães, Livia Fontelles Brasil, Jaelson Felipe dos Santos

INTRODUÇÃO

A Trombose Venosa Cerebral (TVC) é uma causa muito relevante clinicamente de AVC em jovens adultos e quando não tratada de maneira precoce pode resultar em importante morbidade, sendo potencialmente fatal. É responsável por apenas 0,5% a 1% das admissões por Acidente Vascular Cerebral (AVC). Ela é ocasionada quando, por algum motivo, um trombo obstrui completamente ou parcialmente os seios venosos, atrapalhando a drenagem do cérebro e, assim, causando sinais e sintomas característicos [2].

A TVC é uma doença de difícil diagnóstico por ter diversas manifestações clínicas, além de mimetizar outras condições neurológicas agudas, sendo muito confundida com seus diagnósticos diferenciais. Embora possa ser fatal, quando tratada precocemente há um prognóstico favorável [5].

Ela pode ser dividida em aguda, subaguda e crônica com base no tempo de início dos sintomas clínicos. Dito isso, o tipo agudo é até 48 horas, subagudo é mais de 48 horas e até 30 dias e crônico por mais de 1 mês. O mais comum é o subagudo (quase 50% dos casos) [6].

CASO CLÍNICO

M.R.B, feminina, 38 anos, recepcionista, previamente hígida, admitida na emergência transferida de hospital do interior do estado por suspeita de acidente vascular encefálico. Apresentou quadro de cefaleia holocraniana, de intensidade 7, e rebaixamento do sensório após crise convulsiva (Glasgow 10 – AO4/RV1/RM5). Ao despertar, paciente apresentava afasia global e hemiparesia densa em dimídio direito (grau 1 da escala MRC).

Sinais vitais: PA 142x78mmHg, FC 102bpm, FR 34irpm, SatO2 98% em ar ambiente

DISCUSSÃO

Fatores de Risco e Fisiopatologia

TVC é uma doença multifatorial com pelo menos um fator de risco implicado em 85% dos adultos afetados. Esses estão sempre associados à tríade de Virchow, que inclui lesão endotelial, estase venosa e hipercoagulabilidade. Os desequilíbrios sistêmicos ou locais em processos pró-trombóticos e trombolíticos levam à propagação do trombo nos seios durais cerebrais. O sangue do cérebro

é drenado através de pequenas veias cerebrais para veias maiores do sistema venoso profundo, que então deságuam nos seios durais; estes, por sua vez, drenam principalmente para as veias jugulares internas. Mudanças na tríade de Virchow levam a um desequilíbrio predispondo à trombose. A obstrução dos vasos venosos induz ao aumento da pressão venosa, redução da perfusão capilar e aumento local do volume sanguíneo cerebral [6].

O mais comum é a condição pró-trombótica, que se divide em hereditária e adquirida. A hereditária seria a mutação do fator V de Leiden, deficiência de antitrombina III, deficiência de proteína C, S e mutação do gene da protrombina G20210A, e a adquirida seria com a gravidez, puerpério, terapia de reposição hormonal e, em destaque, uso de anticoncepcional oral. O risco de TVC em mulheres que usam as pílulas que contém estrogênio é aumentado aproximadamente seis vezes, e esse risco aumenta ainda mais quando além do medicamento, a mulher é obesa.

Pacientes com trombofilia genética, distúrbios inflamatórios e câncer têm uma predisposição aumentada para desenvolver qualquer forma de trombose venosa, incluindo TVC. Primeiramente, em caso de trombofilia hereditária associada à TVC, se inclui o polimorfismo da protrombina G20210A, o fator V de Leiden e a síndrome antifosfolípide como as causas mais frequentes. Além disso, as infecções locais de cabeça e pescoço são a causa infecciosa mais comum de trombose venosa central, e é mais comum em países menos desenvolvidos [3].

Apresentação / Manifestação Clínica

É frequentemente variável, podendo apresentar uma variedade de sintomas, dependendo de diversos fatores. A cefaleia secundária é o sintoma mais comum e, geralmente, o primeiro, relatado em cerca de 90% dos casos, sendo a única manifestação em 25% deles. Na anamnese, é importante estar atento a sinais de alarme como: febre, história de neoplasia, déficit neurológico, início súbito ou agudo (maior sinal de alarme pra TVC), paciente com mais de 50 anos, mudança no padrão da dor de cabeça, cefaleia posicional, precipitada por espirros, tosse ou exercício, se há papiledema (por aumento de pressão intracraniana), dor ocular com sintomas autonômicos, pós-traumática, durante o puerpério ou gravidez, pelo uso excessivo de analgésico, se há alguma patologia do sistema imunológico, como o HIV (risco aumentado de infecção e sangramento) e se é progressiva e com apresentações atípicas.

Em exemplo, a apresentação mais comum inclui sinais de pressão intracraniana elevada, como cefaleia, acuidade visual reduzida e papiledema, déficits neurológicos focais, convulsões e encefalopatia difusa. Outras apresentações incomuns incluem hemorragia subaracnóidea, cefaleia em

trovada, ataques isquêmicos transitórios recorrentes, zumbido, cefaleia isolada e paralisia de múltiplos nervos cranianos no cenário de trombose do seio cavernoso. Com esses achados, há necessidade de investigação urgente [3].

Diagnóstico

De acordo com a Diretriz da Organização Europeia de AVC (ESO), o diagnóstico de TVC deve ser feito por neuroimagem (padrão-ouro). É usada para visualizar diretamente o trombo, mostrar o fluxo venoso prejudicado ou ambos. Devido aos sintomas clínicos inespecíficos, a imagem é uma ferramenta fundamental e as técnicas não invasivas permanecem como as modalidades de escolha. Em um cenário de emergência, a tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste é um teste útil e deve ser a primeira imagem feita do cérebro na suspeita de AVC ou cefaleia com sinais de alarme. Ela tem baixa sensibilidade e alta especificidade para o diagnóstico. Em um terço dos pacientes, mostra sinais específicos, incluindo seio venoso ou hiperdensidade venosa profunda, denominado sinal de triângulo denso (alta atenuação no seio sagital ou veias cerebrais profundas em forma de triângulo) ou sinal do cordão (alta atenuação devido a trombo no seio transversal). No entanto, a TC simples é normal em até 30% dos pacientes, não sendo suficiente para fechar o diagnóstico. Já uma venografia por TC com protocolo apropriado é uma técnica diagnóstica rápida, confiável e prontamente disponível para TVC. Além disso, é menos propensa a problemas de movimento como a Ressonância Magnética (RM) e demorando menos. No entanto, o uso de radiação ionizante e o material de contraste iodado pode ser uma preocupação em grávidas ou naqueles com disfunção renal.

A Ressonância Magnética (RM) atinge alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de TVC. A RM convencional sem contraste é melhor para detectar edema parenquimatoso e pode detectar a presença de um trombo venoso, mesmo sem o uso de sequências venográficas. O uso de agentes de contraste à base de gadolínio adiciona mais precisão e serve como um substituto para a venografia por RM (VRM).

O VRM é uma técnica muito confiável para o diagnóstico de TVC. Pode ser feito com ou sem o uso de agentes de contraste. A com contraste é considerada superior às técnicas sem contraste, por isso é a de escolha. A angiografia de subtração digital (DSA) é reservada para fins terapêuticos em cenários onde a trombectomia mecânica ou trombólise é necessária.

Assim, a Academia Europeia de Neurologia orienta o uso de venografia por RM, principalmente, ou venografia por TC para o diagnóstico da TVC. Além disso, não se deve fazer rastreamento rotineiro em pacientes para trombofilia ou câncer. Reservar àqueles com alta probabilidade pré-teste de apresentar

trombofilia grave para prevenir eventos trombóticos venosos recorrentes. Ainda mais, é sugerida a medição do D-dímero antes da neuroimagem, exceto nos pacientes com cefaleia isolada e em caso de duração prolongada dos sintomas (> 1 semana) antes do teste [4].

Tratamento

A abordagem imediata envolve a estabilização clínica e início precoce da anticoagulação. O atraso em identificar e tratar a TVC pode levar ao pior desfecho clínico e ao surgimento de complicações. De acordo com a Diretriz da Organização Europeia de AVC, é recomendado a heparina de baixo peso molecular (HBPM) na fase aguda. Porém, não deve ser feita no caso de contraindicação para HBPM, (por exemplo, na insuficiência renal) ou em pacientes que serão submetidos à intervenção cirúrgica. É sugerido o uso de anticoagulantes orais (antagonistas da vitamina K) por um período variável (3 a 12 meses) para prevenir a TVC recorrente e outros eventos tromboembólicos venosos, não sendo indicado o uso de anticoagulantes orais diretos (fator Xa ou inibidores da trombina), especialmente durante a fase aguda.

Deve-se evitar o uso de acetazolamida e esteroides para pacientes em casos agudos. O uso de esteroides está indicado no caso da doença de Behçet ou outras doenças inflamatórias/autoimunes. Não há recomendação de shunt de rotina (sem outro tratamento cirúrgico) em pacientes com herniação cerebral iminente devido a lesões do parênquima, neste caso faz-se a cirurgia descompressiva.

As convulsões são relativamente comuns na TVC, por isso, é indicado o uso de drogas antiepilépticas para prevenir quadros recorrentes precoces. Ademais, é extremamente importante que anticoncepcionais contendo estrogênios devam ser suspensos e o uso de heparina de baixo peso molecular profilática deve ser considerado durante a gravidez e o puerpério [1].

O prognóstico da TVC geralmente é favorável, com uma recuperação completa relatada em cerca de 75% dos pacientes. No entanto, há alta mortalidade (15%). No cenário agudo, fatores de risco para um desfecho ruim incluem sexo masculino, idade avançada, confusão ou coma, hemorragia intracraniana, envolvimento de veias profundas, infecção e malignidade. Apesar disso, o risco de recorrência é muito baixo, de 2% a 7%. Pacientes com algum distúrbio trombofílico grave e aqueles que interromperam a terapia anticoagulante precocemente foram identificados como de maior risco [6].

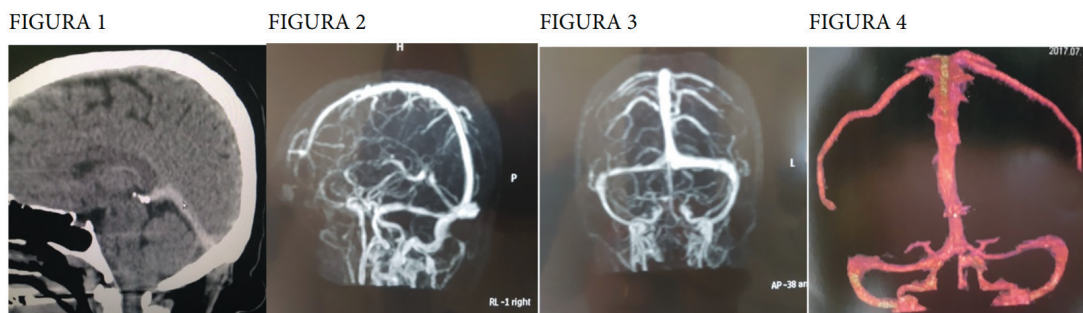
FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

Neste caso ilustrativo, foi realizada TC de Crânio admissional que revelava múltiplos focos de infarto cerebral com hemorragia associada, sendo o mais extenso deles em lobo frontal esquerdo e presença de edema vasogênico. Apresentava ainda outro foco de infarto hemorrágico em lobo frontal direito em região parassagital e perirrolândica. Havia presença do sinal do triângulo denso na confluência dos seios.

Devido à suspeita de TVC aventada pelo serviço de Neurologia, foi realizada no mesmo dia angiotomografia dos vasos intracranianos, que confirmou a hipótese a partir da demonstração de falha de enchimento de seio sagital superior com dilatação compensatória do seio e recrutamento de colaterais corticais. Lesão semelhante ocupava o seio reto e o seio sigmoide à direita. Havia também presença do sinal do delta vazio.

Foi iniciada terapia anticoagulante com heparina de baixo peso molecular. Paciente seguiu em acompanhamento ambulatorial, mantendo afasia em melhora, e em reabilitação motora, sem sinais de recorrência de doença.

Imagem 1: Radiologia - Neuroimagens

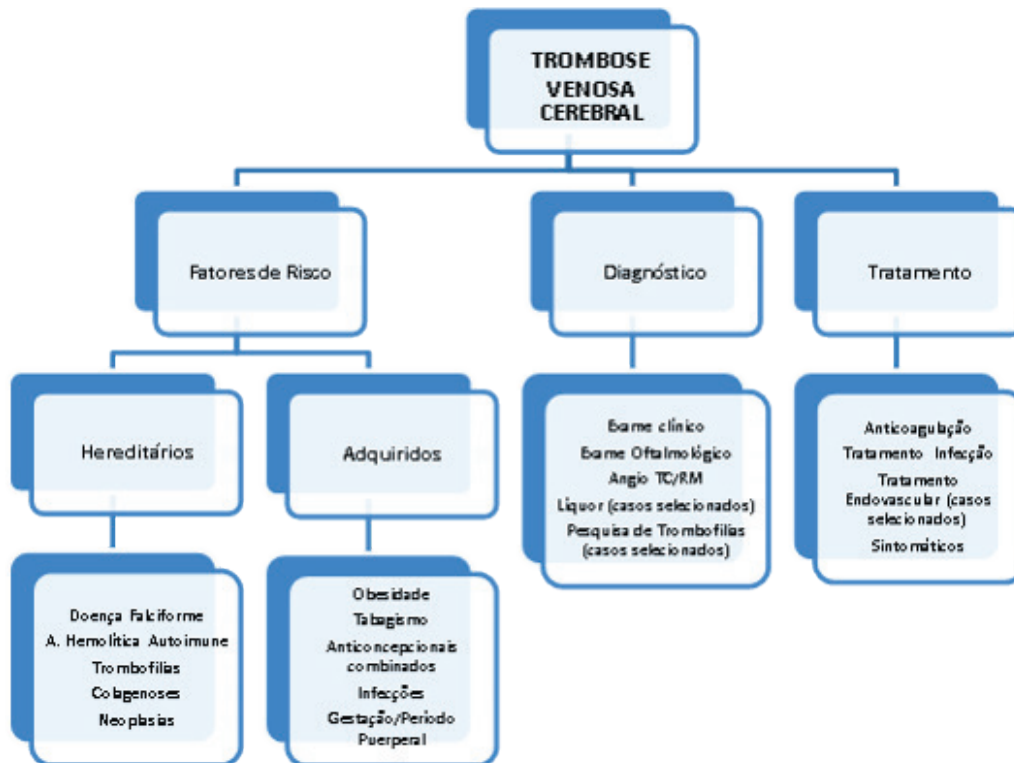


Fonte: RABELLO, 2018.

TAKE HOME MESSAGE

- Diagnóstico e tratamento precoce são a chave para o bom prognóstico
- Afastadas as contraindicações, priorizar anticoagulação precoce
- Cuidado com os fatores de risco adquiridos como tabagismo e anticoncepcional oral combinado
- As causas genéticas/hereditárias não devem ser pesquisadas rotineiramente. Importante para os casos recorrentes ou sem causa aparente

QUADRO RESUMO



GUIMARÃES, R. M; BRASIL, L. F; SANTOS, J. F, 2022.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FERRO, J. M. et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. **European Journal Of Neurology**, v. 24, n. 10, p. 1203-1213, 2017
2. FERRO, J. M; CANHÃO, P. Cerebral venous thrombosis: Etiology, clinical features, and diagnosis. **UpToDate** Inc: <<https://www.uptodate.com>>. Accessed on March 01, 2021
3. IDICULLA, P. S. et al. Cerebral Venous Thrombosis: a comprehensive review. **European Neurology**, v. 83, n. 4, p. 369-379, 2020.
4. PENAILILLO, E. et al. Cerebral Venous Thrombosis: review of diagnosis, follow-up, late complications and potential pitfalls. **Current Problems In Diagnostic Radiology**, v. 50, n. 5, p. 725-733, 2020
5. RABELLO, F. A. P. C. J. XI CONGRESSO MINEIRO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA.; 2018, Minas Gerais [**Trabalho publicado**]. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, p. 207-213, 2018
6. SILVIS, S. M. et al. Cerebral venous thrombosis. **Nature Reviews Neurology**, v. 13, n. 9, p. 555-565, 2017
7. ULIVI, L. et al. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. **Practical Neurology**, v. 20, n. 5, p. 356-367, 2020

USO DA BUDESONIDA + FORMOTEROL NO TRATAMENTO DA ASMA

*João Henrique de Souza Angelotto, Raissa Maria Saraiva Leão Câmara Teles, Joanne Alves
Moreira*

INTRODUÇÃO

A asma é uma das doenças crônicas não transmissíveis mais comuns em crianças e adultos. É heterogênea, complexa e geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. Possui diferentes fenótipos que determinam a variabilidade da resposta individual ao tratamento, o que justifica o manejo farmacológico em constante mudança nos últimos tempos para atingir uma abordagem cada vez mais personalizada [3,5].

É classificada como grave quando precisa de tratamento intenso para mantê-la sob controle ou quando permanece descontrolada apesar do tratamento. Em crianças, tem uma prevalência maior em meninos do que em meninas e é subestimada em países com poucos recursos, pois muitos pacientes têm dificuldade de acesso aos cuidados da saúde. É importante ressaltar que não há nenhuma estratégia específica para prevenção primária de asma em crianças e adultos além da redução do tabagismo materno [3,6].

A apresentação clínica deve ser caracterizada através de uma anamnese cuidadosa, visto que a asma tem sinais inespecíficos, que incluem falta de ar, tosse, aperto no peito e respiração ofegante. Sendo assim é de extrema importância caracterizar a natureza dos sintomas, o momento que se iniciou, os gatilhos e a resposta dele ao tratamento, a fim de avaliar se a causa dos sintomas respiratórios são pela asma, por um diagnóstico diferencial ou por uma comorbidade. Além disso, é essencial a realização do exame físico para revelar sinais de risco que ajudem a distinguir os diagnósticos diferenciais e comorbidades da doença. Não existe um padrão ouro no diagnóstico da asma, ele se dá pela combinação da apresentação de sintomas típicos e presença de fluxo aéreo respiratório reduzido e variável [3,5,6].

CASO CLÍNICO

B.F.A., 30 anos, sexo masculino, apresentando há seis meses episódios intermitentes de falta de ar, associado à tosse seca, sibilos e opressão torácica, principalmente ao entrar em contato com poeira. Nega febre, perda ponderal ou outros sintomas constitucionais. Etilista social, nega tabagismo ou uso de drogas ilícitas. Reside com esposa, 1 filho e 1 cão de estimação em casa com boas condições hidrossanitárias. Trabalha como empresário, possui pouca disponibilidade para consultas ou avaliações médicas, porém se preocupou com sua saúde após 1 episódio de sintomas noturnos na semana passada. Refere

que os episódios têm uma frequência aproximada de 1-2 vezes por semana, porém sem limitação das atividades habituais. Não utiliza nenhum medicamento para controle dos sintomas. Ao exame, apresenta-se em bom estado geral, eupneico em ar ambiente, IMC 29 kg/m², exame cardiopulmonar sem alterações significativas, boa perfusão de extremidades, sem edema de membros. Realizou espirometria apresentando redução de VEF1 e da relação VEF1/CVF, com aumento de 15% do VEF1 após uso de broncodilatador.

DISCUSSÃO

Os objetivos a longo prazo do manejo da asma são a redução de risco e o controle de sintomas. É necessário reduzir o dano ao paciente e o risco de morte relacionada à asma, além de exacerbações, lesão de via aérea e efeitos colaterais das medicações. Grande enfoque deve ser dado à atenuação ou eliminação de sintomas, atingindo e mantendo a melhor função pulmonar possível, prevenindo o declínio acelerado da função pulmonar e minimizando o risco de resultados adversos (como limitação persistente do fluxo de ar). O manejo terapêutico se baseia no emprego de um tratamento adequado e na constante avaliação da adesão e da resposta do paciente. Sendo assim, o tratamento requer uma abordagem personalizada, com estratégias não-farmacológicas (que incluem evitar a exposição ao tabaco e perda de peso, por exemplo) e ajustes medicamentosos periódicos para manter o controle [3,6].

As recomendações prévias para o manejo inicial da asma incluíam o uso de Beta-agonista de curta duração, com acréscimo de corticóide inalatório diário para os pacientes sem resposta ao tratamento inicial ou com doença grave no início do quadro. O conhecimento atual mostra que, apesar de sua grande variabilidade clínica e patológica, a asma é uma doença predominantemente inflamatória, o que justifica e favorece o uso de corticoide no seu tratamento. Apesar de promover um alívio rápido dos sintomas, a terapia baseada no uso exclusivo de Beta-agonista de resgate está associada a um aumento no risco de exacerbações e na redução da função pulmonar. O uso do corticóide como terapia de resgate era previamente desencorajado pelo receio do aumento na dose diária e cumulativa de corticosteroides, o que poderia aumentar a frequência de efeitos colaterais. Estudos recentes demonstram benefício e segurança no uso desses medicamentos para o tratamento inicial da asma [3,6].

Um dos maiores desafios no tratamento da asma é oferecer um tratamento eficaz que possibilite a adesão do paciente, entendendo que muitos não se adequam a um regime regular de medicações inalatórias. A utilização de terapias de resgate com corticoide inalatório mostrou-se uma opção segura e adequada para redução de riscos e exacerbações nos pacientes com asma leve, com

benefícios equiparáveis às terapias padrões. Um ensaio clínico randomizado, aberto, entre adultos com asma leve, comparou o uso de Salbutamol (200 µg) com o uso de Budesonida (200 µg) de manutenção mais Salbutamol conforme necessário, e Budesonida-Formoterol (200 µg de Budesonida e 6 µg de Formoterol) conforme necessário. A taxa de exacerbação anual no grupo Budesonida-Formoterol foi menor do que no grupo do Salbutamol e não diferiu significativamente da taxa no grupo de manutenção com Budesonida. O número de exacerbações graves foi menor no grupo Budesonida-Formoterol do que no grupo do Salbutamol e no grupo de manutenção com Budesonida. Sendo assim, foi visto que o tratamento Budesonida-Formoterol teve resultado superior ao Salbutamol na prevenção de exacerbação da asma como terapia de alívio [2,3].

Comparativamente, o tratamento base com corticoide inalatório de resgate apresenta eficácia semelhante ao tratamento de manutenção, com redução da dose total de corticóide utilizado. Em um estudo multicêntrico duplo-cego de 52 semanas envolvendo pacientes que possuíam asma leve e eram aptos para o tratamento com glicocorticoides inalatórios regulares, os pacientes foram aleatoriamente designados para receber placebo mais Budesonida-Formoterol (200 µg de Budesonida e 6 µg de Formoterol) usados conforme necessário ou terapia de manutenção com Budesonida duas vezes ao dia (200 µg) mais terbutalina (0,5 mg) usada como necessário. Nesses pacientes, a Budesonida-Formoterol não foi inferior à Budesonida duas vezes ao dia no que se relaciona à taxa de exacerbações graves da asma, no entanto foi inferior no controle dos sintomas. Houve ainda benefício em desfechos secundários, como maiores benefícios no controle de sintomas, qualidade de vida e função pulmonar. Outros dois estudos recentes também investigaram a eficácia da terapia de alívio com Budesonida-Formoterol em comparação com o uso de Budesonida de manutenção associada a terbutalina conforme necessário. Os estudos foram apresentados em formato multicêntrico, de superioridade, randomizados e controlados, com participantes jovens e adultos com diagnóstico de asma e que estavam usando beta-agonistas de curta duração para alívio de sintomas com ou sem doses baixas e moderadas de corticosteroides inalados de manutenção. Foi evidenciado que em adultos com asma leve a moderada, o uso de Budesonida-Formoterol para alívio de sintomas foi mais eficaz na prevenção de exacerbações graves do que a Budesonida em baixa dosagem de manutenção associada a terbutalina conforme necessário [1,4,7].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

O paciente apresenta o diagnóstico de asma leve e, de acordo com as recomendações mais recentes da *Global Initiative for Asthma* (GINA),

tem indicação de iniciar a terapia ambulatorial com Budesonida-Formoterol conforme necessário, além de receber orientações sobre redução de peso e redução da exposição a fatores desencadeantes de crises. Deve ainda seguir acompanhamento médico com nova avaliação dentro de 2 a 3 meses, ou de acordo com a necessidade clínica.

TAKE HOME MESSAGE

Novos estudos vêm apresentando evidências de que entre pacientes com asma leve e moderada há benefício no uso de Budesonida-Formoterol de resgate para controle de sintomas, com redução significativa do risco de exacerbações e desfechos desfavoráveis e uso substancialmente menor de doses de corticoide inalatório, sem a necessidade de terapia de manutenção. Neste contexto, reforçado pelas mudanças recentes nas recomendações de tratamento da GINA, a terapia base dos pacientes com asma deve sempre incluir um corticoide inalatório em todas as suas etapas.

QUADRO RESUMO

Tratamento Inicial da Asma	
Farmacológico	Corticóide Inalatório para todos os pacientes, de forma contínua ou se necessário, até mesmo para sintomas leves.
Não Farmacológico	Tratar fatores de risco modificáveis e comorbidades. Informações sobre a doença, uso adequado da medicação inalatória.
Avaliar Controle	Avaliação dos sintomas e exacerbações, reavaliação de fatores de risco, reavaliação médica regular.

Fonte: Angelotto, Moreira e Teles, 2021.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BATEMAN, Eric *et al.* As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], ano 2018, v. 378, p. 1877-87, 17 Maio 2018. DOI 10.1056/NEJMoa1715275. Disponível em: <https://www.nejm.org/>. Acesso em: 25 maio 2019
2. BEASLEY, Richard *et al.* Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], ano 2019, v. 380, p. 2020-30, 19 Maio 2019. DOI 10.1056/NEJMoa1901963. Disponível em: <https://www.nejm.org/>. Acesso em: 17 dez. 2020
3. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (Global). **Asthma Management and Prevention: for adults and children older than 5 years** [S. l.: s. n.], 2020.

- 1-48 p. Disponível em: <https://ginasthma.org/>. Acesso em: 20 Dez. 2020
4. HARDY, Jo *et al.* Budesonide-Formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. **The Lancet**, New Zealand, 23 ago. 2019. DOI 10.1016/S0140-6736(19)31948-8. Disponível em: <http://www.thelancet.com/>. Acesso em: 20 dez. 2020
 5. PAPI, Alberto *et al.* Asthma. **The Lancet**, Italy, ano 2018, v. 391, p. 783-800, 19 dez. 2017. Disponível em: <https://www.thelancet.com/>. Acesso em: 1 fev. 2018
 6. PIZZICHINI, Marcia Margaret Menezes *et al.* Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2020. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], ano 2020, v. 41, n. 1, p. 1-16, 7 dez. 2019. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br>. Acesso em: 20 dez. 2020
 7. O'BYRNE, Paul M. *et al.* Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 378, ed. 20, p. 1865-76, 17 Maio 2018. DOI 10.1056/NEJMoa1715274. Disponível em: <https://www.nejm.org/>. Acesso em: 20 dez. 2020

USO DA COLCHICINA EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA CRÔNICA

Ana Carolina Brito de Alcantara, Marianne Mendes Pinto, Carlos José Mota de Lima

INTRODUÇÃO

Descrita inicialmente em 1772 pelo autor inglês William Herberden, a doença arterial coronariana (DAC) é definida como o comprometimento da circulação das coronárias, com estreitamento de sua luz e, conseqüentemente, alteração do seu fluxo sanguíneo com repercussão aguda ou crônica [1]. A DAC está diretamente associada à aterosclerose, que corresponde ao processo inflamatório crônico decorrente do acúmulo e da oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol) na parede arterial, sendo, comumente, o fator responsável pelo desenvolvimento de complicações macrovasculares como síndrome coronariana aguda, acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial periférica [2].

A fisiopatologia da doença decorre de alterações circulatórias devido a obstruções na luz do vaso, que podem ir desde a aorta até aos vasos da microcirculação, levando a alterações hemodinâmicas que modificam o fluxo sanguíneo normal, desregulando, desse modo, a oferta e o consumo de oxigênio pelo miocárdio [1].

Devido ao caráter inflamatório da DAC, estudos vêm sendo desenvolvidos com base nessa fisiopatologia buscando atuar na cascata inflamatória para reduzir o risco de progressão da aterosclerose. Dentre as substâncias avaliadas, podemos citar o Canakinumab, um anticorpo monoclonal avaliado pelo estudo CANTOS [6], e a Colchicina, avaliada nos estudos LODOCO e, posteriormente, LODOCO-2.

A Colchicina vem sendo estudada como uma nova proposta terapêutica em razão de suas potenciais propriedades anti-inflamatórias [3]. Atualmente, utilizada, principalmente, para o tratamento de Gota, Febre Familiar do Mediterrâneo e Pericardite [4], a capacidade da Colchicina em inibir a imunidade inata e em modular cascatas de inflamação [3] vem incentivando a realização de diversos estudos sobre os benefícios de sua utilização no tratamento da DAC. Nesse contexto, destacam-se 3 estudos principais avaliando o impacto da Colchicina tanto no manejo tanto da DAC estável, o LODOCO 2, como na SCA, o COLCOT e o COPS.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, 65 anos, previamente portador de

hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2, em uso de losartana 100 mg/dia, anlodipino 10 mg/dia, metformina 2 g/dia e sinvastatina 40 mg/dia, além de histórico como ex-tabagista há 30 anos e infarto agudo do miocárdio há 6 anos, com relato de implantação de 2 stents na artéria descendente anterior. Evolui nos últimos 6 meses com dor torácica em aperto, com irradiação para dorso e mandíbula, que piora aos exercícios e melhora com o repouso e nitrato, procurando cardiologista que solicitou alguns exames com laudos mostrados abaixo:

- Eletrocardiograma: Inversão de onda T em parede anterior com presença de complexos QS de V1 a V5.

- Ecocardiograma Transtorácico: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 58%, com alteração de contratilidade segmentar leve em parede anterior e sem sinais de valvopatias.

O paciente mostrou estes exames para outro médico e lhe foram prescritas algumas medicações, entre elas Colchicina 0,5 mg/dia. O paciente, então, resolve procurar outro especialista para acompanhar seu quadro e chega ao seu consultório questionando se deve continuar ou não com as medicações prescritas.

DISCUSSÃO

A inflamação constitui papel fundamental no processo de patogênese da aterosclerose, culminando tanto no surgimento das síndromes coronarianas agudas (SCA) como da doença arterial coronariana (DAC) [5]. Associado, muitas vezes, à aterosclerose, resultante da oxidação de lipoproteínas de baixa densidade e da redução dos níveis de substâncias protetoras produzidas pelo endotélio íntegro, a exemplo do óxido nítrico [1], o processo inflamatório possui importância no desenvolvimento das complicações provocadas pela aterosclerose [3]. Em pacientes com história de SCA, apesar das medidas padrões de tratamento, estes ainda apresentam risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares em decorrência da ruptura da placa e da formação de trombos sobrepostos, em grande parte, devido à inflamação que não é combatida pelo tratamento indicado [4]. Com o intuito de atenuar o papel da inflamação no processo de patogênese de doenças cardiovasculares, terapias anti-inflamatórias vêm sendo estudadas como alternativas.

A primeira menção ao papel protetor da terapia anti-inflamatória na prevenção de desfechos cardiovasculares foi feita no *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study* (CANTOS), com resultados que evidenciaram um menor risco de eventos desfavoráveis entre os pacientes

que receberam Canakinumab, um anticorpo terapêutico direcionado à interleucina-1b produzido a partir da ativação do inflamassoma NLRP3 [6,9], do que entre os que receberam placebo [5].

Com ação semelhante ao Canakinumab, a Colchicina é responsável por atenuar a ativação do inflamassoma NLRP3 [4], além de atuar na inibição da imunidade inata e na modulação de cascatas inflamatórias, essenciais na patogênese da DAC e de eventos trombóticos da SCA [3], assim como, na inibição de cristais de colesterol localizados nas placas ateroscleróticas, responsáveis por promover a instabilidade da placa e a inflamação local [3]. A Colchicina (*Colchicum autumnale*), originalmente extraída do açafrão do outono [5], é caracterizada por ser um fármaco anti-inflamatório, de baixo custo e de administração por via oral, tendo como principal efeito colateral a diarreia [6].

O estudo COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*), que analisou 4.765 pacientes com história de Infarto Agudo do Miocárdio nos 30 dias anteriores, já com terapia em doses otimizadas, demonstrou que a Colchicina, quando iniciada em até 14 dias do evento inicial, reduziu em 23% o risco de eventos cardiovasculares em comparação ao grupo placebo após 2 anos de seguimento. Já o estudo LoDoCo2 (*Low Dose Colchicine 2*) avaliou a administração de 0,5 mg de Colchicina uma vez ao dia em comparação ao placebo em 5.522 pacientes com doença coronariana crônica e evidenciou que o risco de desfechos cardiovasculares foi 31% menor no grupo que utilizou a colchicina, devido a reduções no infarto do miocárdio e na revascularização coronariana por isquemia [4].

Esses resultados incitaram a discussão a respeito do período adequado de início da administração da Colchicina após um evento prévio de Síndrome Coronariana Aguda [4]. O estudo COLCOT evidenciou que, quando administrada em baixa dose nos três primeiros dias após o infarto do miocárdio, a Colchicina apresenta maiores benefícios do que quando administrada entre os dias 4 e 30 [7].

A análise dos estudos demonstrou que a administração de Colchicina em baixas doses reduz os riscos de eventos cardiovasculares em pacientes com história prévia de Doença Coronariana. Mediante a inibição da ativação do inflamassoma NLRP3, responsável por elevar a produção de mediadores pró-inflamatórios e a redução na expressão de E-selectina (expressa nas células endoteliais) e L-selectina (expressa nos neutrófilos), impedindo, dessa maneira, a migração de neutrófilos [8], a Colchicina atua com propriedades anti-inflamatórias, com potencial indicação no tratamento e prevenção da DAC.

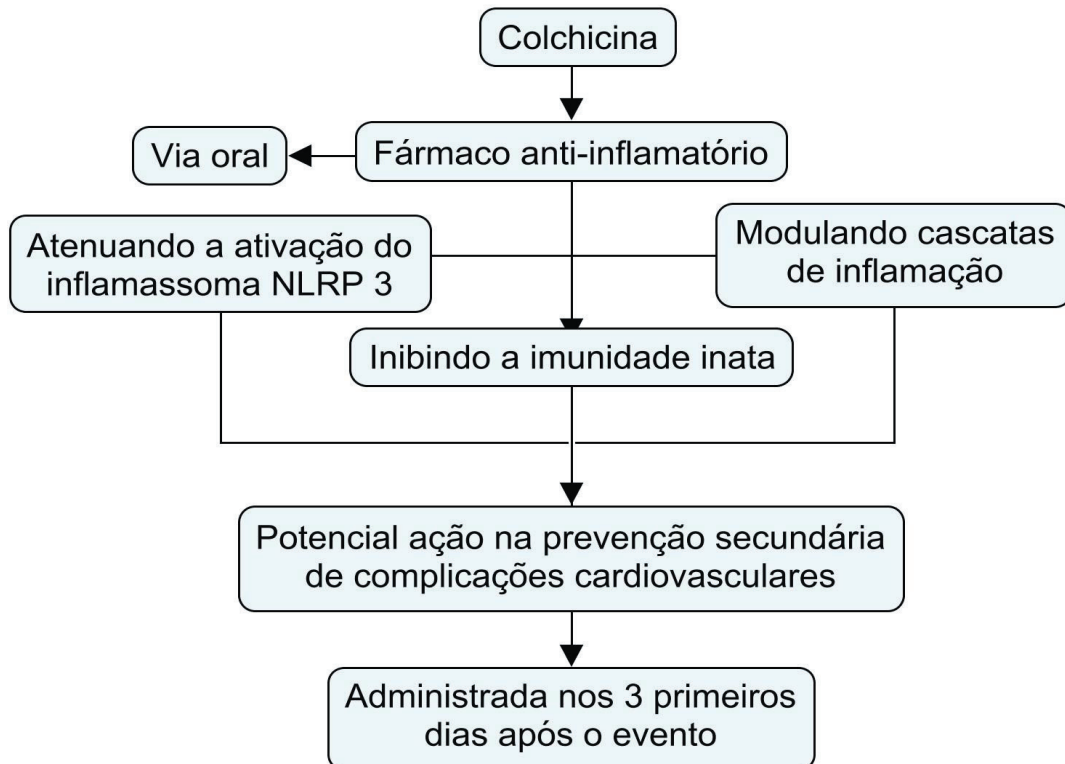
Em relação ao estudo que analisou o subgrupo do LoDoCo-2 [4], onde dividimos a avaliação do benefício da Colchicina em pacientes sem SCA prévia, com SCA recente (nos últimos 6 a 24 meses), SCA remota (nos últimos 2 a 7 anos) e SCA muito remota (há mais de 7 anos), buscando comparar o impacto em novos eventos em pacientes com DAC crônica, porém sem evento isquêmico prévio, em comparação aos com isquemia prévia, já que havia estudos apenas isolados de ambos os perfis. Demonstrou-se que o benefício nos casos de DAC crônica independe da presença de isquemia prévia, porém os pacientes com SCA remota apresentam maior risco de recorrência de eventos adversos maiores, mostrando benefício também nesse grupo, porém, devendo priorizar o início precoce quando possível. Portanto, o efeito principal da Colchicina seria como prevenção secundária nos pacientes com DAC estabelecida.

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

Como constatamos pela história clínica, nosso paciente configura como alto risco cardiovascular, com evento isquêmico prévio e portador de angina estável. Assim, devemos tratá-lo com mudança do estilo de vida, além de AAS 100 mg/dia e estatinas de alta potência, como atorvastatina 40 a 80 mg/dia ou rosuvastatina 20 a 40 mg/dia. Conforme os estudos que citamos acima, a Colchicina apresenta benefício para pacientes portadores de DAC crônica, principalmente se ausência de evento isquêmico prévio ou para aqueles pacientes que apresentaram eventos isquêmicos remotos. Além disso, não temos descrição de contraindicações formais, como intolerância gástrica, alergias ou disfunção renal, portanto, manteremos a colchicina no seu tratamento de base. Por fim, pensando em benefício cardiovascular, podemos considerar o início de antidiabéticos da classe dos inibidores da SGLT2 ou agonistas do GLP-1, pelo comprovado benefício na redução de eventos cardiovasculares maiores em indivíduos de elevado risco.

TAKE HOME MESSAGE

As propriedades anti-inflamatórias da Colchicina a classificam como potencial fármaco na prevenção secundária e tratamento de pacientes com história de DAC. Os resultados de estudos prévios evidenciam que a administração de Colchicina em baixas doses pode trazer benefícios a esses pacientes, mediante a inibição de processos fundamentais na patogênese da inflamação causada pela aterosclerose.

QUADRO RESUMO

Fluxograma mostrando resumo do mecanismo de ação e indicações da colchicina.

Adaptado de OPSTAL, et al.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CESAR, Luiz Antonio Machado; HUEB, Whady Armindo. Doença Arterial Coronária Crônica. *In*: MARTINS, Milton de Arruda; CARRILHO, Flair José; ALVES, Venâncio Avancini Ferreira; DE CASTILHO, Euclides Ayres; CERRI, Giovanni Guido (ed.). **Clínica médica: Doenças Cardiovasculares / Doenças Respiratórias / Emergências e Terapia Intensiva: Volume 2**. [S. l.: s. n.], 2015
2. HANSSON, Göran K.; HAMSTEN, Anders. Aterosclerose, trombose e biologia vascular. *In*: GOLDMAN, Lee; SCHAFER, Andrew I. **Goldman-Cecil Medicina**. [S. l.: s. n.], 2018
3. TONG, David C. et al. Colchicine in patients with acute coronary syndrome: the Australian COPS randomized clinical trial. **Circulation**, v. 142, n. 20, p. 1890-1900, 2020
4. OPSTAL, Tjerk SJ et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease in relation to prior acute coronary syndrome. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 78, n. 9, p. 859-866, 2021
5. NIDORF, Stefan M. et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 19, p. 1838-1847, 2020

6. TARDIF, Jean-Claude et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 26, p. 2497-2505, 2019
7. BOUABDALLAOUI, Nadia et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). **European heart journal**, v. 41, n. 42, p. 4092-4099, 2020
8. BUTT, Asra Khalid et al. The role of colchicine in coronary artery disease. **Current Problems in Cardiology**, v. 46, n. 3, p. 100690, 2021
9. RIDKER, Paul M. et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 12, p. 1119-1131, 2017

USO DE INIBIDORES DA SGLT2 NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

Laís Chaves Maia, Tainá Duarte Holanda, Rodrigo Alves de Souza Galvão

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica na qual os sintomas resultam de um distúrbio cardíaco estrutural ou funcional que prejudica a capacidade do ventrículo de se encher ou ejetar sangue. A IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) é definida como IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$ [3,14].

O tratamento farmacológico da ICFEr, com impacto em mortalidade documentado, é recomendado como terapia inicial para todos os pacientes sintomáticos e se baseia no uso combinado de Betabloqueadores (BB), Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (iECA) ou Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II (BRA) com ou sem associação com inibidores da Neprilisina (INRA) e Antagonista dos Receptores de Mineralocorticoides [3].

Para pacientes com sintomas persistentes apesar do uso da terapia inicial adequada, em doses otimizadas, foram publicados ensaios clínicos randomizados relevantes nos últimos cinco anos defendendo a associação do uso de Inibidores do Cotransportador de Sódio e Glicose Tipo 2 (iSGLT2) à terapia medicamentosa desses pacientes (classe IA de evidência científica) [6].

CASO CLÍNICO

Paciente, 60 anos, sexo masculino, tabagista e etilista de grande monta, procura atendimento médico ambulatorial devido queixa de dispneia aos esforços menores que os habituais, com piora gradual nas últimas 2 semanas, associado a dispneia paroxística noturna e edema de membros inferiores. Evidenciado, no exame físico, presença de turgência jugular a 45°, ausculta pulmonar com estertores crepitantes discretos bibasais e edema de membros inferiores (1+/4+).

Exames laboratoriais evidenciam hemograma, eletrólitos e função renal sem alterações. Ecocardiograma transtorácico recente com aumento importante de cavidades, disfunção de ventrículo esquerdo (VE), FEVE 25% e hipocinesia difusa de VE. Aventada hipótese diagnóstica de ICFEr, de provável etiologia alcoólica, classe funcional NYHA III. Iniciado terapia medicamentosa para tratamento da IC com Sacubitril-Valsartana, Carvedilol, Espironolactona e sintomáticos como Furosemida.

Após 6 meses, o paciente retorna para reavaliação, com boa adesão ao tratamento proposto e dose otimizada das medicações, com melhora apenas parcial dos sintomas, atualmente classe funcional NYHA II e com história de

descompensação clínica há 2 meses, com necessidade de internamento hospitalar.

Existe alguma outra opção de fármaco que, associado ao tratamento em curso, poderia reduzir o risco de hospitalização e mortalidade por eventos cardiovasculares nesse paciente?

DISCUSSÃO

Inibidores de SGLT2

O SGLT2 é um cotransportador de sódio e glicose expresso no túbulo contorcido proximal renal e medeia a reabsorção de aproximadamente 90% da carga de glicose filtrada. O bloqueio farmacológico quase completo do SGLT2 promove a excreção renal de glicose e, assim, reduz os níveis de glicemia [2].

Alguns mecanismos foram propostos para os efeitos cardiovasculares dos iSGLT2, culminando com a prevenção de hospitalizações por IC em pacientes com Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 e na melhora dos resultados em pacientes com ICFer com ou sem DM. Os inibidores de SGLT2 promovem diurese osmótica e natriurese em pacientes com e sem diabetes e, portanto, podem reduzir a pré-carga. Ademais, os inibidores de SGLT2 também podem ter efeitos vasculares (incluindo melhorar a função endotelial) que promovem a vasodilatação e, portanto, também podem reduzir a pós-carga [1,4,5,9,12].

Além dos efeitos já citados, existem comprovados efeitos benéficos dos iSGLT2 na função renal, como discutido adiante, contribuindo, de forma indireta, para melhores resultados em pacientes com IC [11].

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 tem como principais representantes a Dapagliflozina, a Empagliflozina e a Canagliflozina.

Discussão de Ensaios Clínicos

- **CANVAS:** Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. Publicado em 2017 no Periódico The New England Journal of Medicine (NEJM).

Estudo randomizado, multicêntrico, placebo-controlado, duplo-cego que analisou 10142 pacientes com DM tipo 2 e alto risco cardiovascular, randomizados para o uso de Canagliflozina (100g ou 300g) x placebo. O objetivo do estudo foi avaliar, como desfecho primário, três componentes: morte por causas cardiovasculares, IAM ou Acidente Vascular Cerebral (AVC) não fatais. A conclusão do *Trial* foi que os pacientes tratados com Canagliflozina tiveram menor risco de eventos cardiovasculares (desfecho primário combinado) comparado com o grupo que usou placebo (desfechos primários ocorreram em 26,9% dos

pacientes do grupo Canagliflozina versus 31,5% do grupo placebo) [8].

Ademais, demonstrou-se a possibilidade de que, no acometimento renal, houvesse benefício na utilização do iSGLT2, pois verificou-se uma diminuição da progressão da albuminúria, redução da necessidade de terapia de substituição renal e da morte por causas renais. No entanto, sem comprovação com significância estatística ao final do estudo [8].

O principal desfecho negativo no grupo da Canagliflozina foi o aumento significativo no risco de amputações em comparação com o grupo placebo (6,4 versus 3,4 por 1000 paciente por ano) [8].

- **DAPA-HF:** Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Publicado em 2019 no periódico NEJM.

Estudo que randomizou pacientes com IC que apresentavam sintomas (NYHA II a IV) com FEVE \leq 40%, sendo eles diabéticos ou não, para receberem Dapagliflozina (dose 10 mg/dia) ou placebo por 18 meses. Importante ressaltar que os pacientes, mesmo do grupo placebo, estavam recebendo tratamento adequado para IC, com doses otimizadas. Então, a piora da insuficiência cardíaca ou a morte por causas cardiovasculares foi o primeiro resultado a ser observado e notou-se que do grupo da Dapagliflozina 16,3% obtiveram esse desfecho contra 21,2% do grupo placebo. Além disso, os pacientes que estavam utilizando o medicamento foram menos hospitalizados pela doença (9,7%) se comparado com o placebo (13,4%). Esse estudo trouxe uma nova perspectiva para esses pacientes com IC, pois foi o primeiro estudo que demonstrou evidências do uso dos iSGLT2 em não diabéticos, porém eles foram apenas um subgrupo do estudo e não a população geral [7].

Analisados separadamente, os desfechos morte por causas cardiovasculares e piora da IC foram significativamente reduzidos nos pacientes do grupo Dapagliflozina (18 e 30% respectivamente). Além disso, a Dapagliflozina reduziu o risco de morte por todas as causas em 17% [7].

- **EMPEROR-Reduced:** Cardiovascular and Renal Outcomes With Empagliflozin in Heart Failure. Publicado em 2020 no periódico NEJM.

Ensaio clínico, duplo-cego, realizado de Abril de 2017 a Novembro de 2019. Foram randomizados 3730 pacientes de 1:1, ou seja, 1863 pacientes receberam Empagliflozina e 1867 pacientes receberam placebo. A população do estudo foi composta por indivíduos diabéticos e não diabéticos com insuficiência cardíaca que possuíam uma função de ejeção reduzida (<40%) e deveriam

ser sintomáticos (classe funcional NYHA II a IV). Além de estarem recebendo tratamento conforme diretrizes atualizadas de insuficiência cardíaca, com doses otimizadas. O estudo utilizou como base outros ensaios, como o DAPA-HF, que demonstravam os efeitos benéficos dos iSGLT2. Desse modo, foi observado que houve, como desfecho primário, redução nas hospitalizações por IC em pacientes que estavam utilizando o medicamento 19% versus 24,7% do placebo, demonstrando uma superioridade da Empagliflozina. De desfechos secundários, observou-se que o decréscimo da taxa de filtração glomerular (TFG) durante o tratamento com a Empagliflozina foi menor do que no placebo, ou seja, a perda da função renal foi maior no placebo. Entretanto, houve mais infecção do trato geniturinário não complicada no grupo da Empagliflozina [10].

- **EMPULSE:** Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. Publicado em 2021 no periódico NEJM.

Para avaliar a segurança e efetividade do uso dos iSGLT2 nos paciente com IC aguda ainda durante a hospitalização, foi desenhando esse ensaio clínico, 530 adultos internados por IC aguda, foram randomizados para Empagliflozina 10 mg ou placebo imediatamente após a estabilização clínica (média de 3 dias após admissão) e acompanhados por 90 dias. O desfecho primário composto de “morte, eventos de IC, tempo até o primeiro evento de IC e mudança no escore do questionário Kansas City” foi avaliado através do método de “*win ratio*” [13].

No EMPULSE, os pacientes tratados com Empagliflozina tiveram 36% mais chance de benefício sobre o desfecho composto. Quando os componentes do desfecho composto foram avaliados isoladamente, as taxas de morte (4% vs 8%) e eventos de IC (11% vs 15%) foram menores no grupo Empagliflozina. Dessa forma, evidenciou-se que a Empagliflozina foi bem tolerada nos pacientes com IC aguda [13].

FECHAMENTO DO CASO CLÍNICO

Diante das evidências clínicas discutidas acima, poderíamos prescrever um iSGLT2 para o paciente discutido no caso clínico. Como opções a serem utilizadas, teríamos a Dapagliflozina, a Empagliflozina e a Canagliflozina.

TAKE HOME MESSAGE

Evidências clínicas atuais embasam os novos guidelines de IC a incluírem nos tratamentos dos pacientes com diagnóstico de ICFeR, o uso dos iSGLT2, com boa segurança e eficácia. O quadro-resumo exposto abaixo, retirado da

atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia, aponta o momento adequado para inclusão desses fármacos, capazes de reduzir mortalidade e internamento por descompensação da doença de base.

QUADRO RESUMO

Figura 1: Tabela apresentando principais Ensaios Clínicos sobre o uso de iSGLT2

	CANAGLIFLOZINA	DAPAGLIFLOZINA	EMPAGLIFLOZINA
Nome comercial	Invokana	Forxiga	Jardiance
Estudo	CANVAS (2017) / NEJM	DAPA-HF (2019) / NEJM	EMPEROR-Reduced (2020) / NEJM
População	DM2 + Doença CV	ICFcr com ou sem DM2	ICFcr com ou sem DM com Pro-BNP mais elevados e FEVE menores
Desfecho Primário	3P MACE (AVC, IAM e morte de causa CV)	Exacerbação da IC ou morte cardiovascular	Exacerbação da IC ou morte cardiovascular
Resultados	Redução da hospitalização por IC e morte CV	Reduziu mortalidade por todas as causas e exacerbações da IC	Reduziu risco combinado de morte CV e hospitalização por IC; reduziu risco isolado de hospitalização por IC
Outros estudos	CREDESCENCE	DEFINE-HF, DECLARE TIMI 58, DAPA CKD	EMPA-REG OUTCOMES

MAIA, L.C; HOLANDA, T. D; GALVÃO, R.A.S, 2022

Figura 2: Fluxograma de tratamento de ICFeR da Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca (2021)

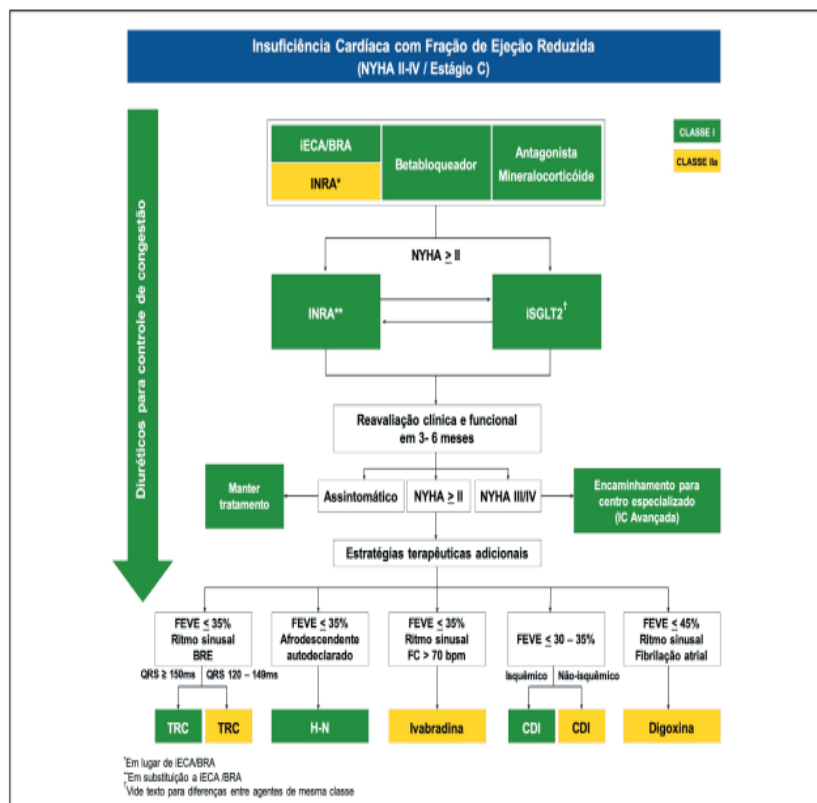


Figura 7.1 – Algoritmo de tratamento da insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida
 BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina II; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; CDI: cardiodesfibrilador implantável; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; H-N: combinação de hidralazina e nitrato; IC: insuficiência cardíaca; iECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; INRA: inibidor da neprilísina e do receptor de angiotensina; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2; NYHA: New York Heart Association; TRC: terapia de ressincronização cardíaca.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AL-JOBORI, H. et al. Empagliflozin and Kinetics of Renal Glucose Transport in Healthy Individuals and Individuals With Type 2 Diabetes. **Diabetes** 66(7):1999-2006, 2017
2. COWIE, M. R, FISHER M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycemic control. **Nature Reviews Cardiology**; 17(12): 761-77, 2020
3. DIRETRIZ BRASILEIRA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA E AGUDA. **Arq Bras Cardiol**. 2018; 111(3):436-539
4. LI H. et al. The anti-diabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. **Life Sci**; 197:46-55, 2018
5. LYTVYN, Y. et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. **Circulation**; 136(17):1643-1658, 2017
6. MARCONDES-BRAGA, F. G. et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca. **Arq Bras Cardiol**; 116(6):1174-1212, 2021
7. MCMURRAY, J. J. V; DOCHERTY, K. F; JHUND, P. S. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. **N Engl J Med**, 382(10):973, 2019
8. NEAL, B. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. **N Engl J Med**, 377:644-657, 2017
9. PACKER, M. Lessons learned from the DAPA-HF trial concerning the mechanisms of benefit of SGLT2 inhibitors on heart failure events in the context of other large-scale trials nearing completion. **Cardiovasc Diabetol**; 18(1):129, 2019
10. PACKER, M. et al Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. **N Engl J Med**, 383(15):1413-1424, 2020
11. PERKOVIC V. et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. **N Engl J Med**; 380:2295-2306, 2019
12. SEMAN, L. et al. Empagliflozin (BI 10773), a Potent and Selective SGLT2 Inhibitor, Induces Dose-Dependent Glucosuria in Healthy Subjects. **Clin Pharmacol Drug Dev**; 2(2):152-61, 2013
13. TROMP, J, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. **European Journal of Heart Failure**, 23(5):826-834, 2021
14. YANCY, C. W. et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of

Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. **Circulation**; 128(16):1810-52, 2013

ISBN: 978-65-89839-31-6

